

Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium des Klinikums
(Leiter: Prof. Dr. K. H. Müller) und der urologischen Universitätsklinik,
Marburg (Lahn) (Direktor: Prof. Dr. G. Rodeck)

**Veränderungen im Gerinnungssystem
durch die
transvesikale Prostatektomie
und die
transurethrale Elektroresektion der Prostata**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von
Hildegard Jöhrens
aus Wetzlar / Lahn

1974

Marburg / Lahn 1973

Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium
des Klinikums (Leiter: Prof. Dr. K. H. Müller) und der urologischen
Universitätsklinik, Marburg (Lahn) (Direktor: Prof. Dr. G. Rodeck)

VERÄNDERUNGEN IM GERINNUNGSSYSTEM
DURCH DIE
TRANSVESIKALE PROSTATEKTOMIE
UND DIE
TRANSURETHRALE ELEKTRORESEKTION DER PROSTATA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereiches Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von
Hildegard Jöhrens
aus Wetzlar/Lahn

Marburg/Lahn 1973



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 11.6.74

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof.Dr.H.Oepen

Referent: Prof.Dr.K.H.Müller

Correferent: Prof.Dr.K.H.Bichler

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	4
2.1 Krankengut und Versuchsbedingungen	4
2.2 Methodik	6
2.2.1 Übersicht über die angewandten Untersuchungsmethoden	6
2.2.2 Beschreibung der nicht gerinnungsspezifischen Untersuchungsmethoden	6
2.2.3 Beschreibung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden	7
a) Thrombelastographie nach HARTERT /23, 24/	7
b) Bestimmung der Thrombozytenzahl nach FEISSLY-LÜDIN /63/	8
c) Plasma-Rekalzifizierungszeit nach HOWELL /63/	9
d) Thromboplastinzeit nach QUICK /63/	9
e) Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (SCHWICK /60, 63/)	10
f) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thrombinzeit) (SCHWICK /60, 63/)	10
g) Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS /10/, modifiziert nach HAUPT /25/	10
h) Prothrombin-Bestimmung (SCHWICK /49, 60/)	11
i) Pro/-Accelerin-Bestimmung (SCHWICK /49, 60/)	11
k) Converting-Bestimmung (ROCHE /26/)	11
l) Bestimmung des Faktors VIII	12
m) Bestimmung des Faktors IX	13
2.2.4 Statistische Auswertung	13
3 Ergebnisse	15
3.1 Darstellung der nicht gerinnungsspezifischen Ergebnisse	15
3.2 Darstellung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsergebnisse	18
3.2.1 Prostataoperationen	29
3.2.2 Vergleichsoperationen	30
4 Diskussion	32
4.1 Durch Operationstrauma und Narkose bedingte Änderungen der Blutgerinnung	32
4.1.1 Literatur	32
a) Veränderungen durch Operationen einschließlich Narkose	32
b) Veränderungen durch Traumen	34
c) Veränderungen durch Narkose	34
d) Veränderungen durch Lokalanästhesie	35

	Seite
4.1.2 Diskussion der referierten Literatur und Auswertung der eigenen Untersuchungen	36
4.2 Für Operationen an der Prostata spezifische Gerinnungsveränderungen	38
4.2.1 Literatur über Untersuchungen an Prostataextrakt	38
4.2.2 Folgerungen über mögliche Gerinnungsstörungen bei Prostataoperationen	38
4.2.3 Literatur über Gerinnungsuntersuchungen an Operierten	40
a) Intravasculäre Gerinnung als Ursache der Blutungen (bei Carcinom)	40
b) Fibrinolyse als Ursache der Blutungen	41
c) Verbrauchskoagulopathie als Ursache der Blutungen	43
4.2.4 Deutung der eigenen Ergebnisse	44
4.2.5 Konsequenzen für die Therapie	47
5 Zusammenfassung	49
 Literaturverzeichnis	 51
 Anhang	 57

1 EINLEITUNG

Thromboembolien /12, 64/ und besonders Hämostasestörungen kommen in der Prostatachirurgie häufiger vor als bei den meisten anderen chirurgischen Eingriffen /14, 31, 56/. Letzteres liegt zum Teil auch an einer ungenügenden chirurgischen Blutstillung, welche aus operationstechnischen Gründen hier schwierig ist.

Gerade deshalb spielt die physiologische Blutstillung eine besonders wichtige Rolle. An diesem Vorgang beteiligen sich in der Hauptsache die Gefäße, die Thrombozyten und der eigentliche Gerinnungsvorgang /4/, wobei die Thrombozyten als Bausteine des Wundverschlusses der wichtigste Reaktionspartner sind. Durch den Kontakt der Thrombozyten mit den Kollagenfibrillen einer verletzten Gefäßwand wird der Blutstillungsmechanismus in Gang gesetzt (s. Abb. 1)¹⁾. Die Thrombozyten adhärieren, degranulieren, geben Thrombozytenfaktor 3 und ADP frei, und weitere Thrombozyten haften daran fest. Der so entstehende hämostatische Pfropf ist zunächst noch permeabel und benötigt zu seiner Verfestigung das Thrombin, welches durch Aktivierung des exogenen und des endogenen Gerinnungssystems entsteht. Es bewirkt eine visköse Metamorphose der Plättchen mit weiterer Degranulation und Freisetzung von Thrombozytenfaktor 3, ADP und Serotonin. Die Thrombozyten verschmelzen, und der Pfropf verfestigt sich durch Retraktion und Fibrinbildung, an welcher ebenfalls das Thrombin beteiligt ist. Diese Verfestigung ist zu einem bleibenden Gefäßverschluß unerlässlich.

Die Thrombinbildung kann auf zwei Wegen erfolgen:

1. durch das extrinsic system,
2. durch das intrinsic system.

Bei beiden Systemen wirken Ca^{++} -Ionen und eine Reihe von Gerinnungsfaktoren mit, welche normalerweise in einer inaktiven Form vorliegen und die Vorstufe von aktivierten Enzymen bilden (s. Abb. 2)¹⁾. Man stellt sich vor, daß jeweils ein aktivierter Faktor (in dieser Abbildung mit 'a' gekennzeichnet) den in der Reaktionskette folgenden zunächst inaktiven in die aktive Form überführt, bis schließlich das aus dem Prothrombin entstandene

1) auf S.2

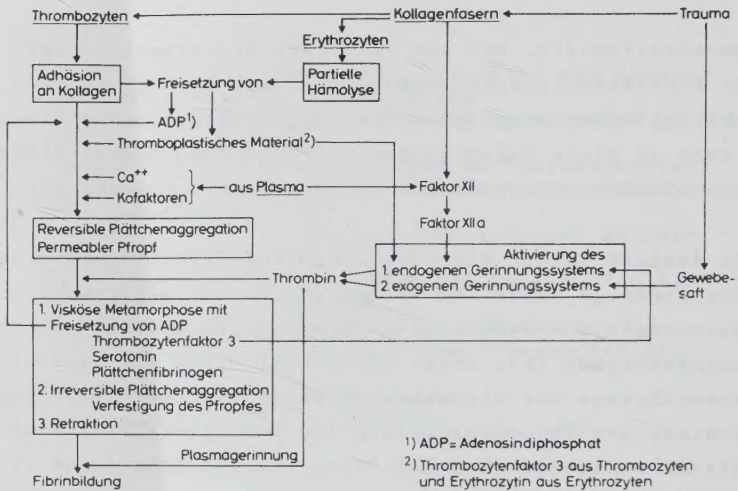


Abb. 1: Schema der Blutstillung nach DEUTSCH /11/

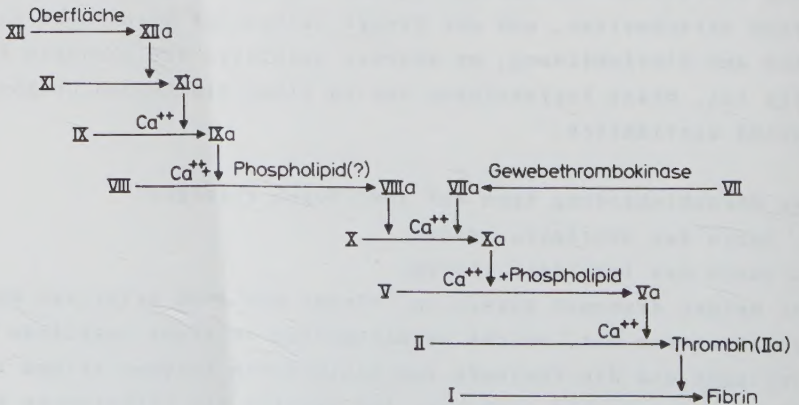


Abb. 2: Gerinnungskaskade (nach MacFARLANE und DAVIE, 1964) /11/

Thrombin das Fibrinogen in ein Fibrinmonomer und Fibrinpeptide spaltet. Den Anfang dieses Reaktionsablaufes bildet im exogenen System der Faktor VII, der durch den bei Verletzung einer Gefäßwand freiwerdenden Gewebssaft, auch Gewebsthrombokinase genannt, aktiviert wird, im endogenen System der an einer benetzbaren Oberfläche aktivierte Faktor XII.

Störungen der Blutgerinnung bestehen im wesentlichen in einem Zuviel oder Zuwenig an Gerinnung /39/. Eine verstärkte Gerinnung kann u.a. entstehen durch Einschwemmung von Gewebsthrombokinase in das strömende Blut, was zu einer verstärkten intravasalen Gerinnung mit Fibrinablagerung führen kann. Dies hat einen allmählichen Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten zur Folge; es kommt hierdurch zu einer sekundären Blutungsneigung.

Solch eine Verbrauchskoagulopathie ist eine mögliche Ursache der verstärkten Blutungen nach Prostataoperationen, denn das Prostatagewebe ist reich an thromboplastischem Material /2, 5, 61/, und bei massiver Einschwemmung dieser Aktivatoren in das strömende Blut kann aus einer anfänglichen Hyperkoagulämie eine Verbrauchskoagulopathie erwachsen. Diese hat häufig eine verstärkte Fibrinolyse als Gegenregulation zur Folge, womit der Organismus versucht, das intravasal abgelagerte Fibrin wieder zu verflüssigen. Eine Fibrinolyse kann aber auch primär, d.h. ohne vorherige Verbrauchskoagulopathie, zur Wirkung kommen, so daß Thromben, die z.B. Gefäße im Operationsgebiet verschließen, wieder aufgelöst werden. Im Bereich der Prostata kann dies geschehen einmal durch die Urokinase des Harns, zum anderen durch den infolge des Operationstraumas aus der Prostata freigesetzten Gewebsaktivator der Fibrinolyse. Das Prostatagewebe hat nämlich neben den gerinnungsaktiven auch einen hohen Gehalt an fibrinolytischen Aktivatoren /2, 5, 61/. Bei der Funktion der Prostata haben wir es also sozusagen mit einem 'gerinnungsphysiologischen Hermaphroditismus' /42/ zu tun.

So sind bei den zahlreichen innerhalb der letzten Jahre erschienenen Veröffentlichungen über Komplikationen bei der Blutstillung nach Prostataoperationen die Autoren auch unterschiedlicher

Meinung, ob eine primäre Fibrinolyse oder eine verstärkte Gerinnungsneigung mit nachfolgendem Verbrauch und sekundär auftreten der Fibrinolyse für dieselben verantwortlich zu machen sind. LENNERT /33/ und FRIEDMAN /16/ halten den ersten Mechanismus für entscheidend, WENDT /65/, PIPER /52/, LUDVIK /34/, SCHMUTZLER /56/ und NEEF /42/ den letzteren. Von dieser Beurteilung hängt natürlich ab, welche therapeutischen Maßnahmen man ergreift und ob man, wie einige Autoren es tun, schon prophylaktisch Antifibrinolytica verabreicht.

Wir wollten mit unseren Untersuchungen feststellen, welche Veränderungen im Gerinnungssystem bei Prostataoperationen im allgemeinen ablaufen, um dadurch einen Beitrag zu dieser Diskussion zu leisten. Außerdem wollten wir prüfen, ob hinsichtlich der Gerinnungsverhältnisse signifikante Unterschiede zwischen der transurethralen Elektroresektion der Prostata und der transvesikalen Prostatektomie zu finden sind.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Krankengut und Versuchsbedingungen

Unser Krankengut bestand aus drei Gruppen von insgesamt 37 Patienten, die sich in der Zeit vom 10. Februar bis 17. September 1970 an der Urologischen Universitätsklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. G. Rodeck) einem operativen Eingriff unterziehen mußten. Bei zwei Gruppen lag ein Adenom der Prostata vor: Bei 15 Patienten (Durchschnittsalter 72,8 Jahre) wurde eine transvesikale suprapubische Prostatektomie (TVEP) nach HARRIS-HRYNTSCHAK /19, 22, 27/ und bei 14 Patienten (Durchschnittsalter 67,2 Jahre) mit palpatorisch und urethrographisch kleinem Adenom eine transurethrale Elektroresektion (TURP) nach NESBIT /43/ vorgenommen.

Zur Abgrenzung von solchen Veränderungen, die nicht für Prostataoperationen spezifisch sind, sondern im allgemeinen bei operativen Eingriffen ablaufen, untersuchten wir noch eine dritte

Gruppe von 8 Patienten (6 Männer, 2 Frauen; Durchschnittsalter 45,6 Jahre), bei denen andere urologische Operationen durchgeführt wurden (dreimal Pyelolithotomie, einmal Uretero- und Pyelolithotomie, einmal Eröffnung und Abtragung von Nierenzysten, einmal Ureterosigmoideostomie mit Anus praeter, einmal Nephrektomie und einmal Anderson-Hynes-Plastik bei Ureterabgangsstenose). Versuchsbedingungen, welche die Blutgerinnung beeinflussen könnten, ordneten wir möglichst in den drei Operationsgruppen gleich an: gleiche Prämedikation, gleiche Narkotika (außer bei der Lumbalanästhesie), gleiche Infusionsmittel und -menge, annähernd gleich lange Operationsdauer; Leberkranke schlossen wir aus der Versuchsreihe aus.

Als Prämedikation erhielten alle Patienten am Abend vor dem Eingriff und am Operationstag morgens je 100 mg Vomex A^(R) 1) als Supp. und 45 Minuten vor der Operation 0,01 mg/kg Atropin und 1 mg/kg Dolantin S^(R) 2) s.c.

Zur Lumbalanästhesie bei den TURP verwendeten wir 10 mg Tetracain (Pantocain^(R) 3)), bei den TVEP und Kontrolloperationen wurde die Narkose mit Propanidid (Epontol^(R) 4)) eingeleitet und mit Halothan, Lachgas und Sauerstoff unterhalten. Als Relaxantien wurden zu Beginn Succinylcholin und im weiteren Verlauf Alloferin^(R) 5) gegeben.

Bei allen Patienten infundierten wir während der Operation als Blutersatzmittel einheitlich das Gelatinepräparat Haemacel^(R) 6), welches die Blutgerinnung nicht nennenswert beeinflusst /13, 28, 38, 51/, und zwar bei den TVEP durchschnittlich 700 ml, bei den TURP 475 ml und bei den Kontrolloperationen 500 ml. In drei Fällen von TVEP mußten wir zusätzlich 500 ml bzw. einmal 1000 ml 5 %ige Lävulose geben. Bei den TURP wurde 5 %ige Glukoselösung als Spülflüssigkeit mit einem Wasserdruck von 80 bis 100 cm Wasser verwendet.

-
- 1) Frankfurter Arzneimittelfabrik
 - 2) Hoechst
 - 3) Hoechst
 - 4) Bayer
 - 5) Roche
 - 6) Behring-Werke

2.2 Methodik

2.2.1 Übersicht über die angewendeten Untersuchungsmethoden

Außer den Gerinnungswerten wurden folgende Parameter bestimmt: Operationsdauer, Menge des entfernten Gewebes bei den Prostataoperationen, Blutverlust, Hämoglobinkonzentration (Hb), Hämatokrit (Hkt), Blutzucker, Serum-Natrium, saure Serumphosphatase und spezifische Prostataphosphatase.

Die Blutabnahmen erfolgten aus dem venösen System unmittelbar vor Einleitung der Narkose bzw. nach der Spinalanästhesie (=praeeoperativ), sofort nach Beendigung der Operation (= postoperativ) und - für die Gerinnungsbestimmungen - auch noch drei Stunden nach Operationsende, sofern zwischenzeitlich kein Blut transfundiert wurde. Dies mußte zwölfmal geschehen.

Folgende gerinnungsphysiologische Untersuchungen führten wir durch:

1. Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT /23, 24/.
2. Zählen der Thrombozyten nach FEISSLY-LÜDIN /63/.
3. Plasma-Rekalzifizierungszeit nach HOWELL /63/.
4. Thromboplastinzeit nach QUICK /63/.
5. Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (SCHWICK /60, 63/).
6. Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thrombinzeit) (SCHWICK /60, 63/).
7. Bestimmung des Fibrinogens nach CLAUSS /10/, modifiziert nach HAUPT /25/.
8. - 12. Bestimmung der Faktoren II, V (SCHWICK /49, 60/), VII (ROCHE /26/), VIII und IX (BIGGS, modifiziert nach SCHWICK /8, 60/).

2.2.2 Beschreibung der nicht gerinnungsspezifischen Untersuchungsmethoden

Den Blutverlust bestimmten wir bei den TVEP annähernd aus dem Inhalt der Saugpumpe und der Anzahl der Tupfer. Bei den TURP berechneten wir ihn in Anlehnung an das Verfahren von GOLDSTEIN und Mitarbeiter /20, 62/ nach folgender Formel:

$$\text{Blutverlust (ml)} = \frac{\text{Gesamt-Hb in Spülflüssigkeit (g Hb)}}{\text{Vollblut-Hb-Konzentration (g \%)}} \times 100$$

Die Hämoglobinkonzentration bestimmten wir nach der Zyan-Hämoglobin-Methode, den venösen Hämatokrit mit einer Mikrohämatokritzentrifuge, den Blutzucker enzymatisch (GOD-Methode¹⁾), das Serum-Natrium flammenphotometrisch (Eppendorf-Flammenphotometer) /62/, die saure Serumphosphatase und die spezifische Prostata-Phosphatase mithilfe des Reagentiensatzes Merckotest^(R) 2) /7/.

2.2.3 Beschreibung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden

a) Thrombelastographie nach HARTERT /23, 24/

Das Prinzip beruht darauf, daß in eine mit Plasma gefüllte, sich drehende Küvette ein Stempel hineinhängt, der bei der Bildung eines Fibringerinnsels mitbewegt wird. Das Ausmaß dieser Bewegung wird mittels eines Lichtstrahles über einen Spiegel auf eine Skala übertragen. Die Amplitude der Bewegungen wird mit zunehmender Verfestigung des Gerinnsels größer. Die gebräuchlichen Größen sind:

die Reaktionszeit r (Zeit vom Rekalzifizieren des Citratplasmas bis zum Ausschlag des Lichtzeigers um ± 1 mm), welche in der Aussage etwa der Gerinnungszeit entspricht,

die Gerinnselbildungszeit k bzw. üblicherweise r + k (Zeit bis zum Ausschlag des Zeigers um ± 10 mm) und

die Maximalamplitude ma, welche die maximale Gerinnsel-festigkeit anzeigt.

Technik: 2,5 ml freitropfend gewonnenes Citratplasma (Verhältnis 1 : 4) werden 4 min. bei 600 U/min. zentrifugiert. 0,3 ml des Plasmas werden in die vorgewärmte Küvette des Thrombelastographen³⁾ pipettiert, mit einer Tuberkulinspritze 0,06 ml einer

1) Biochemica Test Combination, Fa. Boehringer

2) E. Merck AG, Darmstadt

3) Fa. Hellige, Freiburg

1,29 %igen CaCl_2 -Lösung hinzugegeben und das Gemisch mit Paraffinöl überschichtet. Die Zeit von der Zugabe des Calciums bis zum entsprechenden Amplitudenausschlag wird mit einer Stoppuhr gemessen.

Normalwerte für Plasma:

$$r = 9 \text{ min.} = 100 \%$$

$$r + k = 12 \text{ min.} = 100 \%$$

$$ma = 55 - 70 \text{ mm}$$

b) Bestimmung der Thrombozytenzahl nach FEISSLY-LÜDIN /63/

In einer Leukozytenpipette werden 0,5 ml Kapillarblut und bis zur Marke 11 dreiprozentige Hydrococainlösung aufgezogen. Man schüttelt 5 min., verwirft den ersten Tropfen und füllt dann eine Zählkammer nach THOMA, welche 20 min lang in eine feuchte Kammer gelegt wird. Unter dem Phasenkontrastmikroskop zählt man fünfmal 16 kleinste Quadrate aus, multipliziert diese Zahl mit 1000 und erhält so die Anzahl pro mm^3 Blut.

Normalwerte: 150.000 - 300.000 pro mm^3

Zu allen übrigen Bestimmungen wurde das elektrische Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS /58/¹⁾ verwendet, bei dem die Erfassung des Gerinnungseintrittes automatisch durch Messung der elektrischen Leitfähigkeit des gebildeten Fibringerinnsels zwischen zwei Platinelektroden erfolgt. Das Gerät ist auf eine Temperatur von 37 °C eingestellt und erlaubt, die Zeit auf 0,5 sec genau zu messen. Es werden jeweils drei parallele Einzelbestimmungen durchgeführt und dann der Mittelwert verwendet.

Die eigene methodische Fehlerbreite wurde aus mindestens 5 mal 3 Einzelmessungen nach folgender Formel berechnet:

$$F = \frac{s \cdot 100}{M} \quad S = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

1) Fa. H. Amelung, Brake/Westf.

s	= Standardabweichung
$x_i - \bar{x}$	= Differenz der Einzelwerte zum Mittelwert
n	= Anzahl der Meßwerte
F	= Fehlerbreite
M	= Mittelwert

Das Citratplasma für diese Bestimmungen wurde stets wie folgt gewonnen: In eine Plastikspritze wurden zu einem Teil 3,8 %igem Natriumcitrat 9 Teile Venenblut aufgezogen. Das Blut wurde 15 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert, dann das Plasma in Plastikröhrchen abpipettiert und bis zur Verarbeitung bei -20 °C aufbewahrt.

c) Plasma-Rekalzifizierungszeit nach HOWELL /63/

0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml aqua dest. werden in ein im Koagulometer bei 37 °C stehendes Röhrchen pipettiert und gut gemischt. Nach 30 sec wird 0,1 ml m/40 CaCl_2 -Lösung hinzugefügt und gleichzeitig die Stoppuhr gestartet.

Die Rekalzifizierungszeit ist ebenso wie das TEG eine globale Gerinnungsbestimmung und entspricht in ihrer Aussage der Blutgerinnungszeit. Sie zeigt Störungen der Thrombozytenfunktion und des endogenen Gerinnungssystems.

Normalwerte: 80 - 160 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 2,6 \%$
 $(s = \pm 2,3 \text{ sec})$

d) Thromboplastinzeit nach QUICK /63/

Ein vorgewärmtes Röhrchen wird mit 0,1 ml Citratplasma beschickt. Nach 30 sec gibt man 0,2 ml vorgewärmtes Calcium-Thromboplastin¹⁾ hinzu. Durch die Zugabe von Calcium und Gewebs-Thrombokinasen werden in einem Summationseffekt die Faktoren des exogenen Gerinnungssystems (Prothrombin, Faktor V, VII und X) sowie Antithrombine und Fibrinogen erfaßt.

1) Behring-Werke

Normalwerte: 13 bis 16 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 3,2 \%$

$(s = \pm 0,7 \text{ sec})$

e) Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (SCHWICK /60, 63/)

0,2 ml Citratplasma und 0,2 ml PTT-Reagens¹⁾ werden genau 2 min bei 37 °C inkubiert und dann 0,2 ml CaCl_2 -Lösung zugegeben. Mit diesem Test erfaßt man die Aktivität der Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II und I.

Normalwerte: 40 - 55 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 3,1 \%$

$(s = \pm 2,1 \text{ sec})$

f) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thrombinzeit) (SCHWICK /60, 63/)

0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml aqua dest. werden mit 0,1 ml der 1 : 10 verdünnten Thrombin-Stammlösung²⁾ versetzt. Durch die Zugabe einer standardisierten Thrombinmenge wird der Gehalt des Plasmas an Fibrinogen, Antithrombin II (Heparin), Antithrombin III und Antithrombin VI (Fibrinospaltprodukte) erfaßt.

Normalwerte: 18 - 26 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 4,7 \%$

$(s = \pm 1,0 \text{ sec})$

g) Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS /10/, modifiziert nach
HAUPT /25/

0,2 ml Citratblut, welches zuvor 1 : 10 mit Pufferlösung pH 6,7 verdünnt wurde, werden mit 0,2 ml einer Test-Thrombin-Lösung (≈ 10 N.I.H.-Einheiten) versetzt. Dem Na-Citrat wird vor der Blutentnahme jeweils ein Tropfen Epsilon-Amino-Caprönsäure zur Verhinderung einer Fibrinolyse zugefügt. Durch die Zugabe von Thrombin im Überschuß wird die Gerinnung in erster Linie vom Fibrinogengehalt abhängig.

1) Behring-Werke

2) Test-Thrombin, Behring-Werke

Normalwerte: 9,5 - 20 sec $\hat{=}$ 400 - 200 mg %

Method. Fehlerbreite: F = 4,4 %

(s = $\pm$ 0,7 sec)

h) - k) Einphasenverfahren zur Bestimmung von Faktor II, V und VII

Die folgenden Bestimmungen von Einzelfaktoren beruhen auf dem Prinzip, daß man dem zu untersuchenden Plasma ein Substrat zusetzt, welches alle Gerinnungsfaktoren außer dem zu bestimmenden im Überschuß enthält.

h) Prothrombin-Bestimmung (SCHWICK /49, 60/)

0,1 ml eines 1 : 20 mit Puffer pH 7,6 verdünnten Citratplasmas und 0,1 ml Prothrombin-Reagens¹⁾ werden in das vorgewärmte Röhrchen des Koagulometers pipettiert. Dann wird nach 20 - 30 sec durch Zufügen von 0,2 ml m/40 CaCl₂-Lösung die Gerinnung ausgelöst.

Normalwerte: 37 - 38 sec

Method. Fehlerbreite: F = 4,5 %

(s = $\pm$ 1,9 sec)

i) Pro-/Acceierin-Bestimmung (SCHWICK /49, 60/)

Man verwendet Faktor-V-Mangelplasma und geht in der gleichen Weise vor, wie oben für Faktor II beschrieben.

Normalwerte: 40 - 42 sec

Method. Fehlerbreite: F = 3,0 %

(s = $\pm$ 1,3 sec)

k) Convertin-Bestimmung (ROCHE /26/)

Zu 0,1 ml Citratplasma, das 1 : 3 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt wurde, gibt man 0,1 ml Faktor-VII-Reagens²⁾. Dann zieht man in eine Tuberkulinspritze zusammen 0,1 ml m/40 CaCl₂-Lösung

1) Behring-Werke

2) Roche

und 0,1 ml Thromboplastinlösung¹⁾ auf und spritzt den Inhalt nach 60 sec zu dem vorgewärmten Gemisch.

Normalwerte: 22 - 30 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 3,4 \%$

($s = \pm 0,9 \text{ sec}$)

1) - m) Plasmathrombokinase-Bildungstest nach BIGGS, modifiziert nach SCHWICK /8, 60/

Es handelt sich um eine Zweiphasenmethode, wobei sich in der ersten Phase die Plasmathrombokinase unter Beteiligung der Faktoren V, VIII, IX, X, Thrombozytenfaktor 3 und Ca-Ionen bildet und in der zweiten Phase deren Aktivität mit thrombozytenarmem Plasma bestimmt wird.

1) Bestimmung des Faktors VIII

1 ml Citratplasma vom Patienten werden mit 0,1 ml Aluminium-Hydroxyd-Suspension versetzt, 3 min bei 37 °C inkubiert und dann 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert, wobei sich das $\text{Al}(\text{OH})_3$ mit den adsorbierten Faktoren VII, IX und X absetzt. Von dem 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Überstand werden 0,3 ml in ein Röhrchen pipettiert und dazu 0,3 ml 1 : 10 mit NaCl verdünntes Normales Humanserum²⁾ und 0,3 ml Thrombozytensuspension³⁾ gegeben. Die Auslösung der Plasmathrombokinase-Aktivierung erfolgt durch Zusatz von 0,3 ml m/40 CaCl_2 . Von diesem Ansatz wird dann alle 60 sec 0,1 ml in je ein vorbereitetes Röhrchen, welche 0,1 ml Substratplasma⁴⁾ und 0,1 ml Puffer pH 6,7 enthalten, pipettiert und jeweils die Zeit bis zum Gerinnungseintritt mit dem Koagulometer bestimmt. Zum Zeitpunkt der höchsten Konzentration von Thrombokinase ist die Gerinnungszeit am kürzesten; eine Verlängerung nach einigen Minuten zeigt die beginnende Inaktivierung an. Die höchste Konzentration von Thrombokinase, d.h. die kürzeste Gerinnungszeit, ist hierbei das Maß

1) Roche

2) Behring-Werke

3) Human-Trockenthrombozyten, Behring-Werke

4) Behring-Werke, besonders thrombozyteparm

für die Aktivität des Faktors VIII, denn das $(\text{OH})_3$ -adsorbierte Patientenplasma enthält den zu messenden Faktor VIII, während das ebenfalls an der ersten Reaktion beteiligte Normalserum überschießende Mengen von Faktor VII, IX und X beinhaltet.

Normalwerte bei unserem Normalserum 18 - 21 sec

Method. Fehlerbreite: $F = 3,3 \%$

$(s = \pm 0,7 \text{ sec})$

m) Bestimmung des Faktors IX

Die Bestimmung des Faktors IX erfolgt nach dem gleichen Prinzip und der gleichen Methode wie die des Faktors VIII mit dem Unterschied, daß statt des Citratplasmas vom Patienten Normales Citratplasma¹⁾, welches genauso mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ behandelt wurde, und statt des Normalen Humanserums Patientenserum verwendet wird. In die Reaktion der Plasmathrombokinase-Bildung gehen also genormte Mengen von Faktor V und VIII ein, während die Menge von Faktor VII, IX und X unterschiedlich ist.

Als Normalwerte sind in der Literatur 12 - 15 sec angegeben /62/, wir haben aber bei unserem Normalplasma Werte von 14 - 17 sec gefunden.

Method. Fehlerbreite: $F = 3,3 \%$

$(s = \pm 0,7 \text{ sec})$

2.2.4 Statistische Auswertung

Alle Rechnungen wurden mit einem Combitron-Tischrechner ausgeführt.

1) CNP der Fa. DADE REAGENTS INC, Miami

Die Standardabweichung oder Streubreite s ergibt sich aus folgender Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

s = Standardabweichung

$x_i - \bar{x}$ = Differenz der Einzelwerte vom Mittelwert

n = Anzahl der Meßwerte

Die Signifikanz der Differenz zwischen prae- und postoperativen Mittelwerten, also die Prüfung von gleichen Paardifferenzen, wurde nach der Formel berechnet /47/:

$$t = \frac{\bar{D}}{s_{\bar{D}}}$$

t = Signifikanz

$\bar{D}$ = Mittelwert der Differenzen

$s_{\bar{D}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \text{Standardabweichung des Mittelwertes der Differenzen}$

Die Prüfung von ungleichen Paaren, also die Prüfung, ob die Differenzen zwischen prae- und postoperativen Werten bei den verschiedenen Operationsmethoden signifikant unterschiedlich waren, berechneten wir nach folgender Formel /47/:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde der Student-Verteilungstabelle /18/ entnommen. Als signifikant betrachten wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$, als fast signifikant eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,1$.

3 ERGEBNISSE

3.1 Darstellung der nicht gerinnungsspezifischen Ergebnisse

Betrachten wir zunächst die allgemeinen Ergebnisse, bevor wir auf die speziellen Gerinnungsuntersuchungen eingehen.

Tab. 1 zeigt Anzahl der Patienten, Mittelwerte und Standardabweichungen für: Alter der Patienten, Operationsdauer, Menge des entfernten Gewebes bei den Prostataoperationen, Blutverlust und Infusionsmenge intra operationem für die drei Operationsgruppen.

TABELLE 1

Allgemeine Daten für die 3 Operationsgruppen
(Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl n der Meßwerte)

	TVEP n = 15	TURP n = 14	Kontr.-op. n = 8
Alter (Jahre)	72,8 ± 3,53	67,2 ± 4,14	45,6 ± 12,2
Operationsdauer (min)	67,0 ± 15,8	53,2 ± 25,3	81,9 ± 32,7
g entfernt. Gew.	66,9 ± 26,7	9,7 ± 7,67	-
Blutverlust (ml)	423,3 ± 235,2	240,8 ± 157,7	235,0 ± 135,5
Infus. i.op. (ml)	703,3 ± 449,9	475,0 ± 89,3	500,0 ± 205,5

In Tab. 2 (S.17) sind die prae- und postoperativen Mittelwerte mit Standardabweichungen und die Anzahl der Messungen für Hämoglobin, Hämatokrit, Blutzucker, Serum-Natrium, saurer und spezifischer Prostataphosphatase dargestellt. Der mittlere Hb-Wert fällt bei den TVEP um 1,67 g%, bei den TURP um 1,66 g% und bei den Kontrolloperationen um 1,26 g% ab, ebenso die Hämatokritwerte um 5,1 bzw. 4,4 bzw. 3,3 %. Das Serum-Natrium sinkt bei den TVEP um 1,9 , bei den TURP um 5,5 und bei den Kontrollen um 4,0 mÄqu./l. Der Blutzuckerspiegel steigt bei den TVEP und Kontrollen um 22,1 bzw. 29,7 mg%, bei den TURP von 96,5 auf $202,3 \pm 117,6$ mg%. Letzteres ist auf die Einschwemmung von Spülflüssigkeit in den Kreislauf zurückzuführen. Diese Veränderungen zwischen prae- und postoperativen Werten sind außer bei Natrium bei den TVEP jeweils signifikant. Die saure und spezifische Prostataphosphatase steigen bei beiden Prostataoperationsgruppen signifikant sehr stark an (bei den TVEP von 7,4 auf 25,8 mU/ml bzw. von 1,2 auf 17,8 mU/ml und bei den TURP von 7,5 auf 26,7 bzw. von 1,6 auf 19,1 mU/ml), während sie sich bei den Kontrolloperationen nur minimal und nicht signifikant verändern.

Tab. 3 (S.18) zeigt, ob die intraoperativen Veränderungen der Mittelwerte bei den drei Operationsgruppen unterschiedlich groß und ob diese Unterschiede signifikant sind. Sie sind signifikant beim Blutzucker zwischen den TURP und den TVEP, (fast signifikant zwischen den TURP und den Kontrollen), beim Natrium zwischen den TVEP und den TURP, bei der sauren Phosphatase zwischen den TVEP und den Kontrollen, (fast signifikant zwischen den TURP und den Kontrollen), und bei der spezifischen Prostataphosphatase zwischen beiden Prostataoperationsgruppen und den Kontrollen.

Nicht signifikant sind die Unterschiede bei allen Hämoglobin- und Hämatokritwerten, beim Blutzucker zwischen den TVEP und Kontrollen, beim Natrium zwischen den Prostataoperationsgruppen und den Kontrollen und bei der sauren und spezifischen Prostataphosphatase zwischen den TVEP und den TURP.

TABELLE 2

Prae- und postoperative Werte für Hämoglobin, Hämatokrit, Blutzucker, Natrium, saure Phosphatase und spezifische Prostataphosphatase (Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl n der Meßwerte)

	TVEP		TURP		Kontr.-op.	
	praeop.	postop.	praeop.	postop.	praeop.	postop.
	n = 14				n = 7	
Hämoglobin (g %)	14,5 ±1,6	12,8 ±1,6	14,7 ±1,1	13,1 ±0,93	14,5 ±2,0	13,3 ±1,4
			n = 19 ⁺			
Hämatokrit (Vol. %)	43,6 ±4,4	38,5 ±4,0	44,5 ±3,5	40,1 ±3,13	42,4 ±5,4	39,1 ±5,2
			n = 19			
Blutzucker (mg %)	88,6 ±15,0	110,7 ±19,8	96,5 ±24,5	202,3 ±117,6	76,7 ±12,3	106,7 ±15,7
			n = 19			
Natrium (mäqu./l)	145,6 ±5,1	143,7 ±6,3	146,6 ±4,9	141,0 ±4,8	147,7 ±3,6	143,6 ±3,3
			n = 20			
saure Phosph. (mU/ml)	7,4 ±2,4	25,8 ±23,9	7,5 ±1,5	26,7 ±28,8	8,2 ±3,0	7,8 ±3,5
			n = 13			
Prost.-Phosph. (mU/ml)	1,2 ±0,8	17,8 ±20,1	1,6 ±2,4	19,1 ±26,8	1,0 ±0,4	1,2 ±0,4
			n = 13			

⁺ Es sind 6 Patienten einer früheren Serie /64/, die unter gleichen Bedingungen operiert wurden, mit eingeschlossen.

TABELLE 3

Vergleich der Differenzen zwischen prä- und postoperativen Mittelwerten für die drei Operationsgruppen

(Von den jeweils übereinanderstehenden zwei Werten gibt der obere die Signifikanz t und der untere die Irrtumswahrscheinlichkeit p an (vgl. S. 14). Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet.)

	TVEP/Kontr.	TURP/Kontr.	TVEP/TURP
Hämoglobin	1,31 > 0,2	0,97 > 0,3	0,88 > 0,3
Hämatokrit	1,10 > 0,2	1,06 > 0,2	0,54 > 0,5
Blutzucker	0,82 > 0,4	1,97 0,065	2,92 < 0,01*
Serumnatrium	0,99 > 0,3	0,55 > 0,5	2,16 < 0,05*
saure Phosph.	2,12 < 0,05*	1,72 0,1	0,08 > 0,9
Prost.-Phosph.	2,19 < 0,05*	0,1 < 0,05*	0,9 > 0,8

3.2 Darstellung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsergebnisse

Zur Veranschaulichung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsergebnisse dienen die Abbildungen Nr. 3-9 (S. 19-25). Der praeoperative Ausgangswert (A) ist jeweils gleich null gesetzt und die Differenz zu dem postoperativen Wert aufgetragen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einer durchgezogenen Linie gekennzeichnet. Außerdem geben die Tabellen 4 a - c (S. 26 - 28) eine Aufstellung der prae- und postoperativen Mittelwerte mit Standardabweichungen und Anzahl der Messungen, ebenfalls die Werte 3 Stunden postoperativ.

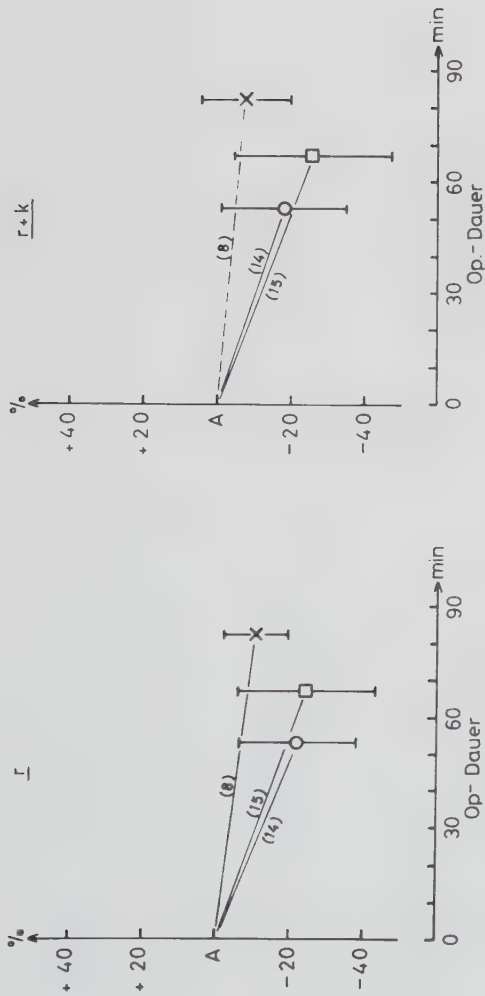


Abb. 3: Veränderungen der TEG-Werte r (=Reaktionszeit) und $r+k$ (k =Gerinnungsbildungszeit) bei der transvesikalen Prostataktomie ($\square$), der transurethralen Elektresektion der Prostata ($\circ$) und den Kontrolloperationen ($\times$) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten $A(r) = (104,1 \pm 18,7)\%$ und $A(r+k) = (97,0 \pm 18,3)\%$ mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— signifikante Veränderungen, — — nicht signifikante Veränderungen
 (n) Zahl der Operationen

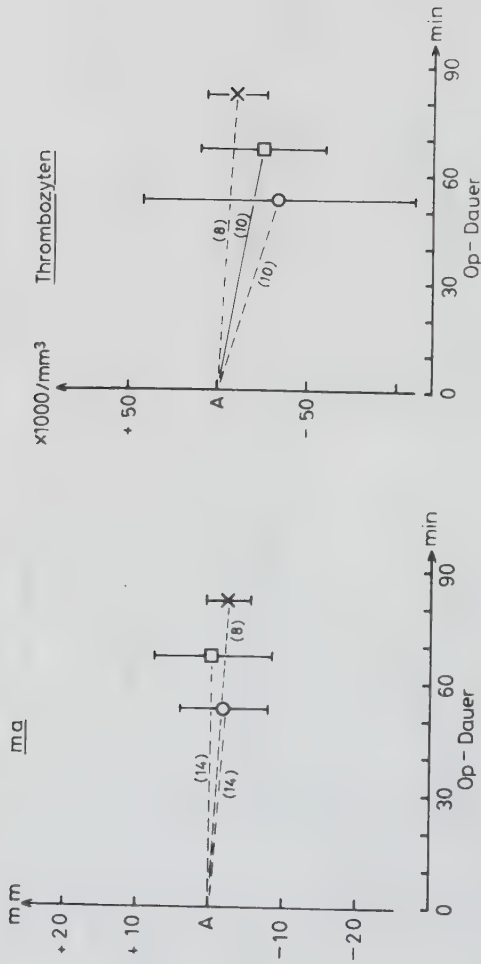


Abb. 4:

Veränderungen des TEG-Wertes $m a$ (=Maximalamplitude) und der Thrombozytenzahl bei der transvesikalen Prostataktomie ($\square$), der transurethralen Elektresektion der Prostata ($\circ$) und den Kontrolloperationen ($\times$) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten $A(m a) = (69,8 \pm 5,0) \text{ mm}$ und $A(\text{Thromboz.}) = (176500 \pm 62944) \text{ pro mm}^3$ mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— signifikante Veränderungen, — — nicht signifikante Veränderungen
(n) Zahl der Operationen

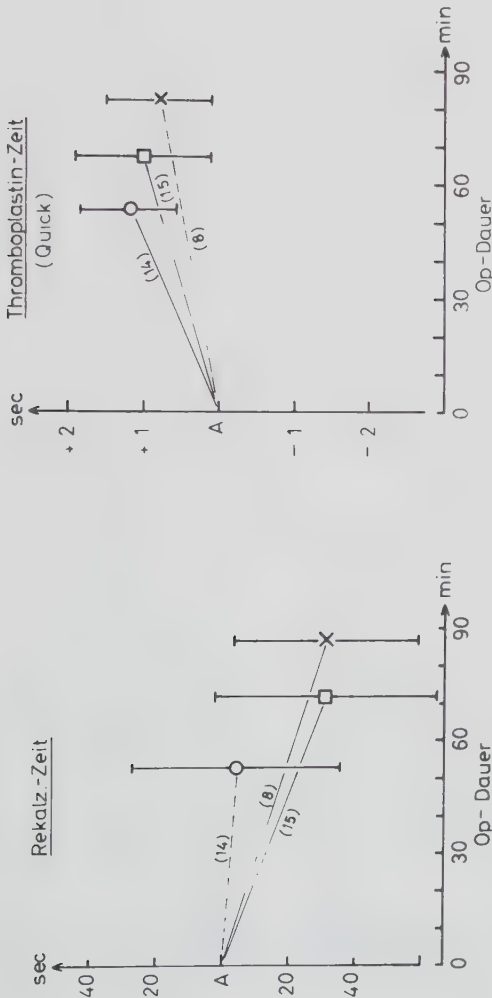


Abb. 5: Veränderungen der Rekalfizierungszeit und der Thromboplastin-Zeit bei der transvesikalen Prostataktomie (□), der transurethralen Elektroresektion der Prostata (○) und den Kontrolloperationen (X) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten A(Rekalz.-Zt.) = (148,3±39,4)sec und A(Thrombopl.-Zt.) = (16,3±1,8)sec mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— — — — — signifikante Veränderungen, — — — — — nicht signifikante Veränderungen

(n) Zahl der Operationen

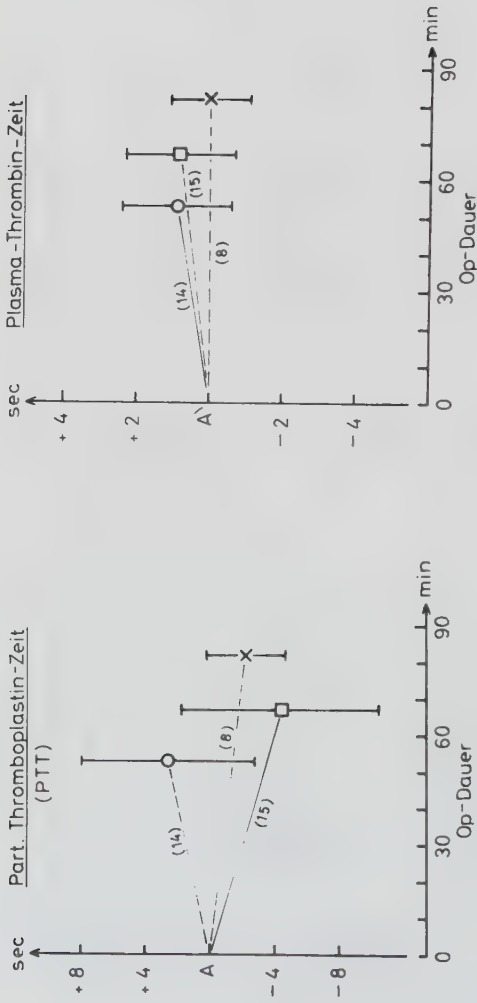


Abb. 6:

Veränderungen der Partiellen Thromboplastin-Zeit und der Plasma-Thrombin-Zeit bei der transvesikalen Prostataktomie ($\square$), der transurethralen Elektroresektion der Prostata ($\circ$) und den Kontrolloperationen ($\times$) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten $A(PTT) = (44,0 \pm 7,5)$ sec und $A(\text{Thrombin-Zt.}) = (23,5 \pm 2,1)$ sec mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— signifikante Veränderungen, — — nicht signifikante Veränderungen

(n) Zahl der Operationen

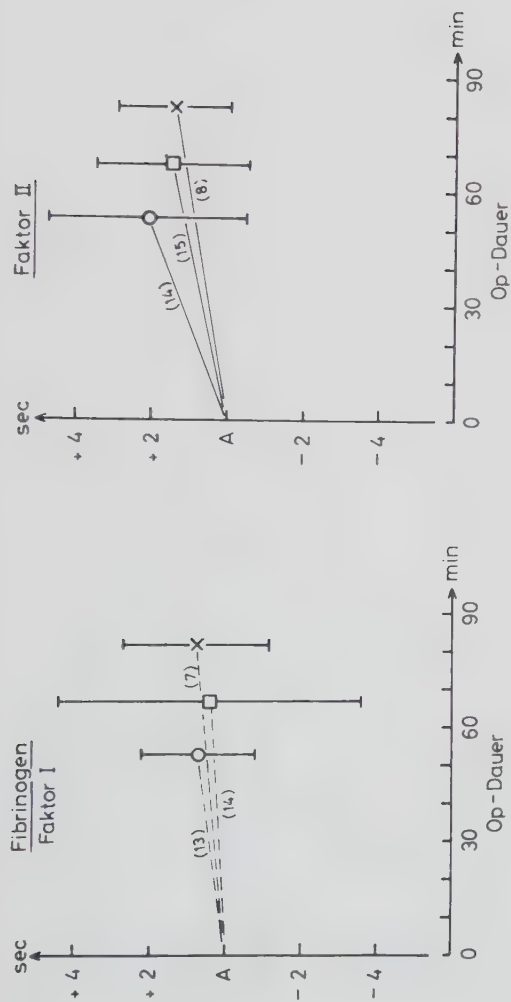


Abb. 7: Veränderungen des Fibrinogens und von Faktor II

bei der transvesikalen Prostataktomie ($\square$), der transurethralen Elektroresektion der Prostata ($\circ$) und den Kontrolloperationen ($\times$) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten $A(F.I) = (12,3 \pm 3,3)$ sec und $A(F.II) = (37,7 \pm 1,8)$ sec mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— — — — — signifikante Veränderungen, — — — — — nicht signifikante Veränderungen

(n) Zahl der Operationen

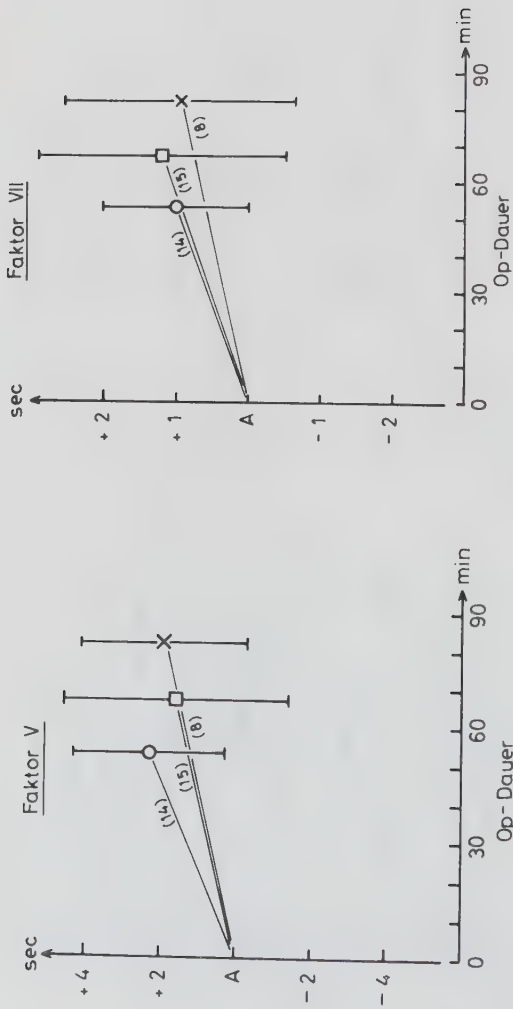


Abb. 8:

Veränderungen von Faktor V und Faktor VII

bei der transvesikalen Prostataektomie ($\square$), der transurethralen Elektroresektion der Prostata ($\circ$) und den Kontrolloperationen ($\times$) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten $A(F.V) = (41,1 \pm 3,4) \text{ sec}$ und $A(F.VII) = (22,7 \pm 1,6) \text{ sec}$ mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— signifikante Veränderungen, — — nicht signifikante Veränderungen

(n) Zahl der Operationen

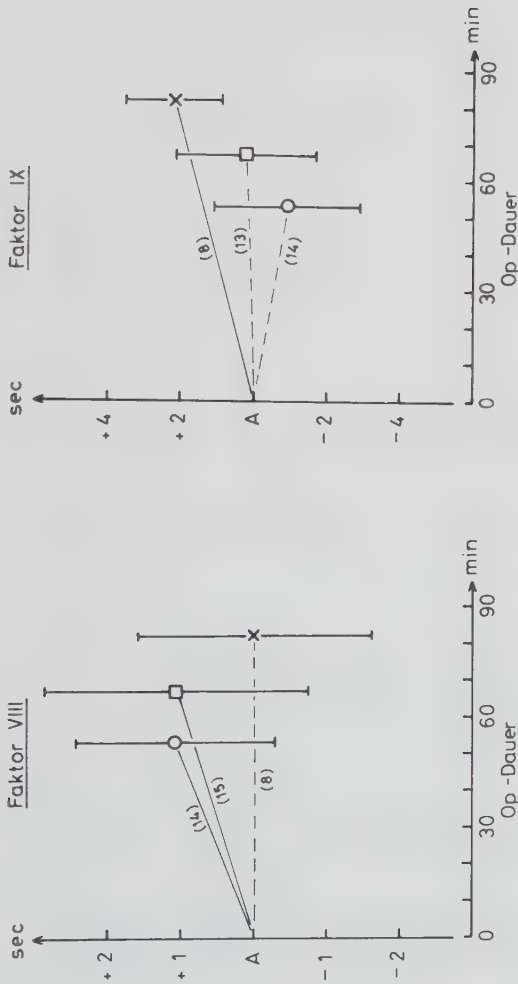


Abb. 9:

Veränderungen von Faktor VIII und Faktor IX

bei der transvesikalen Prostatektomie (◻), der transurethralen Elektroresektion der Prostata (○) und den Kontrolloperationen (X) im Vergleich zu den gemittelten Ausgangswerten A(F.VIII) = $(15,2 \pm 2,1)$ sec und A(F.IX) = $(19,0 \pm 2,4)$ sec mit den Standardabweichungen der Endwerte.

— signifikante Veränderungen, - - - nicht signifikante Veränderungen

(n) Zahl der Operationen

TABELLE 4 a

Gerinnungsparameter bei den drei Operationsgruppen
(Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Meßwerte)

		TVEP		TURP		Kontr.-Op.	
		praeop. postop.	3h postop.	praeop. postop.	3h postop.	praeop. postop.	3h postop.
T E G r (%)	M	107,7	81,0	78,3	106,2	84,4	88,3
	s	±21,0	±18,1	±21,9	±19,1	±14,8	±11,3
	n	15	15	9	14	14	6
r+k (%)	M	100,7	75,3	76,7	98,2	80,8	82,5
	s	±21,0	±18,0	±25,1	±18,7	±15,0	±11,3
	n	15	15	9	14	14	6
ma (mm)	M	70,0	69,3	70,1	69,9	68,3	72,2
	s	±4,4	±4,6	±4,0	±5,0	±5,6	±7,5
	n	14	14	8	14	14	8
Thromboz. (Zahl/mm ³)	M	147700	121900	128167	227200	192600	247800
	s	±36320	±33161	±40469	±89834	±37233	±151731
	n	10	10	6	10	10	5
Rekalz.-Zt. (sec)	M	148,5	117,4	127,7	146,6	142,0	140,6
	s	±49,4	±42,1	±36,7	±32,7	±52,3	±52,4
	n	15	15	9	14	14	8
	M	93,8	83,1	80,6	88,1	80,6	80,0
	s	±12,2	±13,6	±14,2	±10,3	±14,2	±13,0
	n	8	8	8	8	8	6
	M	66,9	66,9	66,9	69,4	66,9	67,2
	s	±4,0	±4,0	±4,0	±5,9	±5,9	±3,9
	n	8	8	8	8	8	6
	M	149125	157875	157875	149125	149125	110333
	s	±46156	±40084	±40084	±46156	±46156	±24420
	n	8	8	8	8	8	3
	M	150,8	119,1	108,4	150,8	119,1	108,4
	s	±27,3	±32,4	±32,4	±27,3	±32,4	±15,5
	n	8	8	8	8	8	6

TABELLE 4 b
Gerinnungsparameter bei den drei Operationsgruppen
(Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Messwerte)

		TVEP		praeop.		TURP		praeop.		postop. 3h postop.		praeop.		postop. 3h postop.		Kontr.-Op.	
		postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.	postop. 3h	postop.
QUICK (sec)	M	16,63	17,62	17,08	16,75	17,93	18,25	15,00	15,56	15,42		15,00	15,56	15,42			
	s	$\pm 2,29$	$\pm 2,31$	$\pm 2,07$	$\pm 1,50$	$\pm 1,79$	$\pm 1,49$	$\pm 0,71$	$\pm 1,15$	$\pm 1,07$		$\pm 0,71$	$\pm 1,15$	$\pm 1,07$			
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6		8	8	6			
PTT (sec)	M	46,8	42,4	42,22	42,0	45,0	43,00	42,5	40,25	37,50		42,5	40,25	37,50			
	s	$\pm 9,5$	$\pm 8,6$	$\pm 7,49$	$\pm 6,1$	$\pm 6,6$	$\pm 5,59$	$\pm 5,4$	$\pm 6,2$	$\pm 3,81$		$\pm 5,4$	$\pm 6,2$	$\pm 3,81$			
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6		8	8	6			
Thrombinzt. (sec)	M	23,00	23,80	23,50	23,71	24,61	23,88	24,00	24,00	23,92		24,00	24,00	23,92			
	s	$\pm 1,8$	$\pm 2,6$	$\pm 2,25$	$\pm 2,5$	$\pm 3,1$	$\pm 3,04$	$\pm 2,0$	$\pm 2,75$	$\pm 1,69$		$\pm 2,0$	$\pm 2,75$	$\pm 1,69$			
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6		8	8	6			
Fibrinogen (sec)	M	11,47	11,93	12,31	13,25	14,00	11,43	12,125	12,88	11,66		12,125	12,88	11,66			
	s	$\pm 2,4$	$\pm 4,0$	$\pm 2,28$	$\pm 4,2$	$\pm 5,9$	$\pm 2,91$	$\pm 2,5$	$\pm 4,15$	$\pm 3,88$		$\pm 2,5$	$\pm 4,15$	$\pm 3,88$			
	n	14	14	8	14	14	7	4	4	3		4	4	3			

TABELLE 4 c

Gerinnungsparameter bei den drei Operationsgruppen
(Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Meßwerte)

		TVEP		TURP				Kontr., -Op.		
		praeop.	postop.	3h postop.	praeop.	postop.	3h postop.	praeop.	postop.	3h postop.
Faktor II (sec)	M	37,20	38,63	39,00	38,18	40,29	38,94	37,75	39,19	38,83
	s	±1,6	±1,7	±2,0	±2,2	±3,3	±2,4	±1,0	±1,8	±1,5
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6
Faktor V (sec)	M	40,47	42,17	41,72	42,07	44,32	43,94	40,56	42,44	41,25
	s	±3,9	±4,7	±4,1	±3,4	±3,0	±3,5	±1,9	±3,35	±1,9
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6
Faktor VII (sec)	M	23,00	24,22	24,44	22,96	23,96	23,36	21,50	22,44	22,08
	s	±1,9	±2,1	±1,7	±1,3	±1,5	±1,4	±1,4	±1,6	±1,0
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6
Faktor VIII (sec)	M	16,87	17,80	17,05	14,11	15,18	15,00	14,00	14,00	14,00
	s	±2,6	±2,9	±2,2	±1,6	±1,8	±1,9	±1,8	±1,1	±1,0
	n	15	15	9	14	14	8	8	8	6
Faktor IX (sec)	M	18,12	18,35	18,50	18,75	17,86	17,56	20,94	23,19	21,08
	s	±1,7	±3,1	±4,6	±2,9	±2,1	±1,5	±2,4	±3,0	±2,7
	n	13	13	8	14	14	8	8	8	6

3.2.1 Prostataoperationen

Nach den Prostataoperationen waren die TEG-Zeiten r und r+k gegenüber den Ausgangswerten deutlich verkürzt. Die Verkürzung der r-Zeit war bei den TVEP und den TURP signifikant und betrug absolut 24,7 bzw. 21,8 %. r+k war bei den TVEP und bei den TURP ebenfalls signifikant verkürzt um absolut 25,3 bzw. 18,2 % ($p < 0,001$). Die Maximalamplitude ma veränderte sich nur geringfügig und ohne Signifikanz. Die Anzahl der Thrombozyten sank signifikant um $25800/\text{mm}^3$ bei den TVEP und nicht signifikant (infolge einer sehr großen Streubreite) um $34600/\text{mm}^3$ bei den TURP. Die Rekalzifizierungszeit zeigte bei den TVEP eine signifikante Verkürzung um 31,5 sec, bei den TURP dagegen eine nicht signifikante Verkürzung um nur 4,6 sec. Die Thromboplastinzeit (QUICK) war geringfügig, aber signifikant verlängert um 0,98 bzw. 1,18 sec. Die PTT wies bei den TVEP eine signifikante Verkürzung um 4,4 sec, bei den TURP eine nicht signifikante Verlängerung um 3,0 sec auf. Die Thrombinzeit war bei den TVEP nicht signifikant um 0,8 sec und bei den TURP signifikant um 0,93 sec verlängert. Der Fibrinogenspiegel und ebenso die Aktivität des Prothrombin und der Faktoren V, VII und VIII waren erniedrigt, wogegen der Faktor IX keine Aktivitätsänderung zeigte. (Eine Verlängerung der Gerinnungszeit ist gleichzusetzen mit einer Aktivitätsabnahme des entsprechenden Faktors.)

Die Fibrinogenzeit verlängerte sich bei den Prostataoperationsgruppen nicht signifikant um 0,43 bzw. 0,73 sec. Die Zeit bis zum Gerinnungseintritt war bei der Bestimmung von Prothrombin bei den TVEP um 1,47, bei den TURP um 2,11 sec gegenüber den praeoperativen Werten verlängert, bei der Bestimmung des Faktors V um 1,70 bzw. 2,25 sec und beim Faktor VII um 1,22 bzw. 1,07 sec.

Faktor VIII zeigte bei beiden Operationsgruppen eine Aktivitätsabnahme entsprechend einer um 1,07 sec längeren Zeit bis zum Gerinnungseintritt.

Alle diese Veränderungen waren signifikant.

Bei Faktor IX waren die prae- und postoperativen Werte nicht signifikant unterschiedlich (bei den TVEP um 0,23 sec länger, bei den TURP um 0,89 sec kürzer).

3.2.2 Vergleichsoperationen

Bei den Vergleichsoperationen wurden die Werte fast durchweg in gleicher Richtung wie bei den Prostataoperationen, aber nicht so ausgeprägt verändert. So war im TEG die r-Zeit um 10,6 %, r+k um nur 7,5 % verkürzt, ma um 2,5 mm kleiner; nur der Unterschied bei der r-Zeit war signifikant. Die Thrombozyten stiegen - im Gegensatz zu den Prostataoperationen - um 8750 ($p > 0,1$) an. Die Rekalzifizierungszeit wurde 31,69 sec kürzer (signifikant), und der QUICK-Wert verlängerte sich (nicht signifikant) nur um 0,56 sec. Die PTT wurde um 2,25 sec kürzer (nicht signifikant), und die Thrombinzeit blieb gleich. Die Fibrinogenzeit verlängerte sich (signifikant) um 0,75 sec; bei den Faktoren II, V und VII war die Zeit bis zum Gerinnungseintritt um 1,44 bzw. um 1,88 bzw. um 0,94 sec (jeweils signifikant) länger als vor der Operation. Die prae- und postoperativen Werte von Faktor VIII blieben genau gleich, während der Gerinnungseintritt beim Faktor IX - im Gegensatz zu den Prostataoperationen - signifikant 2,25 sec später als praeoperativ erfolgte.

Aus Tab. 5 (S. 31) geht wiederum hervor, ob die während der Operationen aufgetretenen Veränderungen der Blutgerinnung zwischen den einzelnen Operationsgruppen signifikante Unterschiede zeigen. Zwischen den TVEP und den Kontrolloperationen sind die Unterschiede fast signifikant für die TEG-Zeiten r ($p = 0,08$), signifikant für r+k, für die Anzahl der Thrombozyten und für den Faktor IX, zwischen den TURP und den Kontrollen fast signifikant für die Reaktionszeit r ($p = 0,085$) und die Rekalzifizierungszeit ($p = 0,063$), signifikant für die Thromboplastinzeit, die PTT und für den Faktor IX. Alle übrigen Werte, so die Maximalamplitude, die Thrombinzeit, das Fibrinogen, Faktor II, V und VII sind weder zwischen den TVEP noch zwischen den TURP signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen. Dagegen besteht ein signifikant oder fast signifikant unterschiedliches Verhalten zwischen beiden

TABELLE 5

Unterschiede zwischen
den intraoperativen Veränderungen der drei Operationsgruppen
und ihre Signifikanz

(Von den jeweils übereinanderstehenden zwei Werten
gibt der obere die Signifikanz t und der untere
die Irrtumswahrscheinlichkeit p an.

(vgl. S. 14)

Signifikante Werte sind mit ! gekennzeichnet.)

	TVEP/Kontr.	TURP/Kontr.	TVEP/TURP
TEG: r	1,94 0,08	1,84 0,085	0,44 > 0,6
TEG: r+k	2,17 < 0,05!	1,56 > 0,1	0,99 > 0,3
TEG: ma	0,94 > 0,3	0,25 > 0,8	0,85 > 0,4
Thromboz.	2,87 < 0,02!	1,74 0,1	0,30 > 0,7
Rekalz.-Zt.	0,01 > 0,98	2,02 0,063	2,22 < 0,05!
QUICK	1,11 > 0,2	2,07 0,05!	0,66 > 0,5
PTT	0,82 > 0,4	2,27 < 0,05!	3,01 < 0,005!
Thrombinzt.	1,30 > 0,2	1,54 > 0,1	0,23 > 0,8
Fibrinogen	0,15 > 0,8	1,66 > 0,1	0,98 > 0,3
Faktor II	0,04 > 0,95	0,66 > 0,5	0,74 > 0,4
Faktor V	0,145 > 0,8	0,41 > 0,6	0,58 > 0,5
Faktor VII	0,435 > 0,6	0,15 > 0,8	0,41 > 0,6
Faktor VIII	1,42 > 0,6	1,69 0,1	0,01 > 0,99
Faktor IX	2,68 < 0,02!	3,83 < 0,001!	1,47 > 0,1

Arten von Eingriffen an der Prostata und den Kontrolloperationen hinsichtlich der r-Zeit im TEG und der Aktivität des Faktors IX. Beim Vergleich der TVEP mit den TURP sind nur die Differenzen bei der Rekalzifizierungszeit und der PTT signifikant unterschiedlich groß.

Betrachten wir noch die Ergebnisse, die drei Stunden nach der Operation gefunden wurden. Sie sind in Tab. 4 a - c dargestellt. Allerdings sind diese Werte nicht ganz mit den prae- und postoperativen vergleichbar, weil die Zahl der Messungen jeweils geringer war. Deshalb wurden auch keine Signifikanzberechnungen durchgeführt. Auf's ganze gesehen kann man aber sagen, daß die 3-Stunden-Werte die Tendenz zeigen, wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

4 DISKUSSION

4.1 Durch Operationstrauma und Narkose bedingte Änderungen der Blutgerinnung

4.1.1 Literatur

a) Veränderungen durch Operationen einschließlich Narkose.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß Operationen mit Veränderungen im Gerinnungssystem einhergehen. MORAWITZ¹⁾ dürfte einer der ersten gewesen sein, die dabei über eine Gerinnungszeitverkürzung berichtet haben. Viele andere Untersucher haben später die gleiche Beobachtung gemacht²⁾.

RUNGE und HARTERT /54/ fanden 1953 auch mit der Thrombelastographie (nach HARTERT) eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit während der Operation. OLOW /46/ berichtet dagegen über einen Fibrinogenabfall und eine erhöhte fibrinolytische Aktivität bei

1) zitiert nach WILLE /66/ , S. 24

2) vgl. WILLE /66/ , S. 24

Herniotomien. HAM /21/ stellte nach größeren und auch kleineren Operationen eine signifikant reduzierte Thrombozytenzahl am zweiten postoperativen Tag fest.

WILLE /66/ erhielt bei seinen umfangreichen Studien an gynäkologischen Operationen folgende Ergebnisse: Die Gesamtgerinnungsbestimmungen deuteten auf eine Hyperkoagulabilität hin. Die Reaktionszeit r und die Gerinnselfestigkeit k im TEG waren verkürzt, die maximale Gerinnselfestigkeit ma erhöht. Ebenso war die Rekalzifizierungszeit verkürzt, wobei jedoch die Einzelwerte eine relativ große Streuung zeigten. Auch der Heparintoleranztest zeigte eine verstärkte Gerinnungstendenz. Gleichzeitig waren die Faktoren der Vorphase VIII und IX und der Thrombozytenfaktor 3 aktiviert, ebenfalls die Faktoren II, VII und V und auch das Fibrinogen erhöht. Die Thrombozyten fielen ab.

PERKINS /50/ gab 1966 einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen postoperativen Gerinnungsstörungen: Darin sagt er zusammenfassend, daß nach Operationen die Thrombozyten, der Faktor V und Faktor II abfallen. Fibrinogen und Faktor VIII neigen nach Stress und Gewebstrauma zum Anstieg. Wenn sie erniedrigt sind, sei dies ein Zeichen dafür, daß eine intravaskuläre Gerinnung stattgefunden habe.

BACH et al. /3/ fanden 1968 bei dreißig verschiedenen Operationen zwei Stunden postoperativ bei 17 Patienten einen um 11,5 % erniedrigten Fibrinogenspiegel, bei 7 Patienten keine Änderung, bei 6 Patienten einen Anstieg von 17 %. Sie fanden keine gesteigerte Fibrinolyse. BERGENTZ /6/ untersuchte an Hunden die Folgen einer doppelseitigen, in Narkose ausgeführten Oberschenkelfraktur. Auch bei diesem Trauma ohne eigentlichen operativen Eingriff ergaben sich eine verkürzte Blutungs- und Gerinnungszeit, erniedrigte Thrombozyten-, Faktor V- und Faktor VIII-Werte. Der Fibrinogenspiegel war ebenfalls erniedrigt, die Fibrinolyse war verstärkt.

Alle bisher dargestellten Gerinnungsveränderungen während oder nach operativen Eingriffen schließen einen möglichen Einfluß der Anästhesie ein. Daher bleibt zu klären, ob die genannten

Vorgänge in erster Linie oder ganz durch das Operationstrauma als solches oder auch durch die Narkose bedingt sind. Wenn letzteres der Fall ist, ergibt sich daraus gleichzeitig die Frage, ob Narkose und Lumbalanästhesie, wie wir sie bei unseren Elektroresektionen durchgeführt haben, grundsätzlich die gleichen Auswirkungen haben.

b) Veränderungen durch Traumen

Interessant dürfte hier die Beobachtung von SCHULZ, MÜLLER und KROMAT /59/ sein. Sie untersuchten die Blutgerinnung nach Frakturen. Nach diesem Trauma ohne Anästhesie fanden sie in Übereinstimmung mit den Tierversuchen von BERGENTZ in den ersten zwölf Stunden nach Fraktur eine Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität und eine Abnahme des Fibrinogens und der Thrombozyten.

c) Veränderungen durch Narkose

Es liegen auch einige Beobachtungen über die Wirkungen der Narkose als solcher vor: RUNGE und HARTERT /54/ fanden die stärkste Gerinnungszeitverkürzung im TEG schon in Narkose vor Beginn der Operation (keine Angabe über die Art der Narkose).

WILLES umfangreiche Untersuchungen beziehen sich auf gynäkologische Operationen, die in Äthernarkosen durchgeführt wurden, eingeleitet mit Hexobarbital. Als Prämedikation wurden Atropin und bei Intubationsnarkosen zusätzlich Phenothiazine und 50 mg Dolantin gegeben. Bei der Thrombelastographie findet auch WILLE schon in Narkose vor Operationsbeginn eine signifikante Gerinnungszeitverkürzung, deren Ausmaß von der Tiefe der Narkose und von der Prämedikation abhängt. Bis zum Ende der Operation tritt eine weitere Verkürzung auf; diese steht in einem direkten Verhältnis zum Umfang des operativen Eingriffs, also zur "Größe des Gewebsschocks". Ebenso verhält sich auch die Gerinnselbildungszeit, doch liegen hier die Mittelwerte im Bereich der physiologischen Streuung. Die maximale Gerinnselaufbauzeit (das ist die Zeit, bei der der Amplitudenausschlag am größten ist) und

die postmaximale Thrombuserschlaffung verändern sich dagegen in der Narkose wenig. Im ganzen ergibt sich also das Bild einer Hyperkoagulämie. Dies bestätigt auch die in der Narkose verkürzte Rekalzifizierungszeit. Die einzelnen Faktoren werden aktiviert, und zwar schon in der Narkose; die Aktivierung ist nur bei Operationsende noch deutlicher geworden. Die Thrombozytenzahlen zeigen zum Zeitpunkt der Narkose noch keine nennenswerten Veränderungen. Spiegelbildlich zum Prothrombinkomplex verhalten sich die Antithrombine: Heparinantithrombin und Serumantithrombin fallen während der Narkose noch vor Beginn der Operation ab, um im weiteren Operationsverlauf ihren Tiefpunkt zu erreichen. Die Fibrinolyse ist ebenfalls schon in der Narkose aktiviert, was durch erniedrigte Antifibrinolyse und eine ansteigende Plasminogenaktivität zum Ausdruck kommt.

MÜLLER /37/ beobachtete nach Thiopentalnarkose eine anfängliche Verminderung des Gesamtgerinnungspotentials, die sich aber nach 30 Minuten wieder ausgeglichen hat. 60 Minuten nach Narkoseende kam es zu einer Verkürzung der Gerinnungszeiten unter die Ausgangswerte. Die Aktivität der Faktoren V, VIII und IX stieg bis zum Narkoseende stetig an. Die anfängliche Verminderung des Gerinnungspotentials führt er allein auf die pharmakologische Wirkung des Thiopentals zurück, was durch in-vitro-Versuche bewiesen wurde; der spätere Anstieg geht mit den vorigen Ergebnissen konform.

Halothan^(R) hat ebenfalls eine geringe Verlängerung der Gesamtgerinnung im TEG zu Beginn der Narkose zur Folge, die zum Narkoseende hin kompensiert wird und eine Stunde später wieder völlig ausgeglichen ist (MÜLLER et al. /36/).

d) Veränderungen durch Lokalanästhesie

Auch die Lokalanästhesie ist nicht ohne Einfluß auf die Blutgerinnung. Da es sich bei den gebräuchlichen Präparaten um vegetativ wirksame Substanzen handelt, erfolgt über eine Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auch eine Änderung der Gerinnung.

nungsverhältnisse. HALSE¹⁾ konnte zum Beispiel nachweisen, daß Novocaininjektionen nach operativem Eingriff eine Fibrinolyse eingangsetzen können: Bei einer Schwellendosis von 50 cm³ einprozentiger Novocainlösung konnte er regelmäßig Fibrinolysereaktionen auslösen.

WILLE /66/ stellte außerdem fest, daß das Präparat Panthesin^(R)2) in steigender Dosierung in vitro die Gerinnselfestigkeit herabsetzt. In vivo trat dies allerdings nicht in Erscheinung. Lumbalanästhetika führen durch ihre sympathicolytische Wirkung zur Heparin-Antithrombinausschüttung aus den Mastzellen, d.h. also zur Gerinnungszeitverlängerung¹⁾.

Andererseits wirkt das Erlebnis der Operation in Lumbalanästhesie als psychisches Trauma und beeinflußt die vegetative Reaktionslage; denn Furcht und Nervosität u.ä. haben eine Verkürzung der Gerinnungszeit zur Folge (SCHNEIDER, STOKER u.a.¹⁾).

4.1.2 Diskussion der referierten Literatur und Auswertung der eigenen Untersuchungen

Aufgrund der oben referierten Ergebnisse läßt sich keine eindeutige Aussage darüber machen, welcher Anteil an den Veränderungen während und nach Operationen der Narkose und welcher dem Trauma zukommt. Ein durch das Anästhetikum bedingter Unterschied in unseren Operationsgruppen wird vermutlich nicht sehr groß sein. Denn sowohl durch Epontol und Halothan, welche bei den Kontrolloperationen und den TVEP verwendet wurden, als auch durch die Lumbalanästhesie, die bei den TURP durchgeführt wurde, wird eine geringe Verlängerung der Gesamtgerinnung verursacht.

Fassen wir noch einmal die Angaben über Veränderungen infolge der Operationen einschließlich Narkose zusammen: Übereinstimmend findet man bei den von uns zitierten Autoren eine Gerinnungszeitverkürzung infolge der Operationen, drei der Autoren fanden einen

1) zitiert nach WILLE /66/ , S. 64

2) Sandoz

Thrombozytenabfall, zwei Autoren eine verstärkte Fibrinolyse. Bezüglich des Verhaltens einzelner Gerinnungsfaktoren sind die Aussagen unterschiedlich. Die Ergebnisse sind aber darüber hinaus schlecht vergleichbar und nur bedingt für unsere Versuche zu verwerten, weil die präoperativen Bestimmungen teilweise ein bis zwei Tage vor der Operation, teilweise aber direkt vor der Operation, also nach der Prämedikation ausgeführt worden sind. Außerdem geben die Autoren zum Teil nicht an, ob und welche Blutersatzmittel während der Operation gegeben worden sind und ob dadurch bedingte Veränderungen der Blutgerinnung oder Blutverdünnungen und evtl. folgende geringere Konzentration der Faktoren berücksichtigt worden sind. Auch die Art der Narkose ist nicht in allen Fällen angegeben, was von Bedeutung wäre, wie wir oben gezeigt haben.

Um eigenes Vergleichsmaterial zu haben, führten wir Untersuchungen an Patienten durch, die nicht an der Prostata operiert wurden. Bei diesen Kontrolloperationen fanden wir ebenso wie die meisten Autoren eine signifikante Aktivierung der Gesamtgerinnung, außerdem einen Konzentrationsabfall des Fibrinogens, des Prothrombins und der Faktoren V, VII und IX. Dieser Aktivitätsabfall aller von uns bestimmten Faktoren außer Faktor VIII könnte entweder durch eine Verdünnung aufgrund der Zufuhr von Plasmaexpandern bedingt sein oder dadurch, daß sie bei der Blutstillung gebraucht wurden. Zu der Annahme, daß die Gerinnungsfaktoren als Zeichen für einen lokal abgelaufenen Gerinnungsvorgang an der Wunde verbraucht worden sind, paßt, daß die Thrombozyten auch erniedrigt sind, weil sie bei der Blutstillung am ehesten beteiligt sind.

Ein Konzentrationsabfall der Faktoren infolge Verdünnung durch Blutersatzmittel wäre ebenfalls als Ursache denkbar. Das präoperative Blutvolumen, geschätzt nach Körpergewicht und Größe /18/, lag bei den Kontrolloperationen im Mittel bei 5200 ml. Die Infusionsmenge von Haemaccel während der Operation betrug 500 ml. Das entspricht, wenn man den Blutverlust und die Volumenwirksamkeit von Haemaccel berücksichtigt, einer Verdünnung von etwa 10 % /9/. Auch der Hämoglobinabfall um relativ 8,5 % kann als

Hinweis dienen, daß eine Verdünnung dieser Größenordnung stattgefunden hat. Der Aktivitätsabfall bei den Einzelfaktoren könnte demnach gut als Folge einer Verdünnung angesehen werden.

4.2 Für Operationen an der Prostata spezifische Gerinnungsveränderungen

4.2.1 Literatur über Untersuchungen an Prostataextrakt

Die Veröffentlichungen über hämorrhagische Diathesen nach Prostateoperationen, aber auch bei nichtoperiertem Prostatakarzinom sind zahlreich. Es stellt sich die Frage, warum es bei Prostateoperationen häufiger zu starken Nachblutungen kommt als bei den meisten anderen chirurgischen Eingriffen.

BENZER et al. /5/ untersuchten das Prostatagewebsfiltrat mithilfe der Thrombelastographie auf seine gerinnungsaktiven Wirkungen. Sie fanden eine ausgeprägte Verkürzung der Gerinnungszeit und der Thrombusbildungszeit sowie eine maximale Aktivierung der Fibrinolyse. Dies entspreche dem klinischen Bild der Thrombose und Blutung nach Prostatektomien, welche beide durch die Aktivierung der Blutgerinnung einerseits und der der Fibrinolyse andererseits hervorgerufen werden.

ANDERSSON /2/ fand ebenfalls, daß ein Extrakt von hyperplastischem Prostatagewebe von 10 operierten Patienten sowohl fibrinolytische als auch thromboplastische Aktivität aufweist.

SKIPETROV und SELEZNEV /61/ wiesen nach, daß ein Prostataextrakt eine sehr starke thromboplastische und weniger starke fibrinolytische Wirkung besitzt. Eine Fibrinogenolyse sahen sie nicht.

4.2.2 Folgerungen über mögliche Gerinnungsstörungen bei Prostateoperationen

Man stellt sich nun vor, daß diese Gewebeaktivatoren bei Operationen an der Prostata nicht nur lokal einwirken, sondern auch

in den gesamten Blutkreislauf gelangen. Dies kann sowohl bei der transvesikalen Prostatektomie als auch bei der transurethralen Elektroresektion angenommen werden. Als Hinweis dafür kann unter anderem die Tatsache gelten, daß in unseren Versuchen bei beiden Operationsarten sowohl die saure als auch die spezifische Prostataphosphatase im strömenden Blut sehr stark anstiegen. Dieser Anstieg war für beide Operationsmethoden gleich hoch.

Aus dem Gehalt einerseits an thromboplastischen und andererseits an fibrinolytischen Aktivatoren ergeben sich die beiden Reaktionsmöglichkeiten: Hyperkoagulabilität oder Hyperfibrinolyse. Im Extremfall hieße das: Verbrauchskoagulopathie mit sekundär gesteigerter Fibrinolyse oder generalisierte primäre Hyperfibrinolyse. Beiden Reaktionen ist eine Hypofibrinogenämie und hämorrhagische Diathese gemeinsam. Doch kann man aus letzteren Symptomen nicht mehr erkennen, ob primär die Aktivierung der Gerinnung oder die der Fibrinolyse vorlag. Dazu sind genauere Gerinnungsbestimmungen notwendig. Doch auch damit ist eine sichere Abgrenzung nicht immer leicht, und die Meinungen verschiedener Autoren über diese Frage sind unterschiedlich. Als differentialdiagnostisches Kriterium werden von PIPER /52/, FRIEDMAN /16/, SCHIMPF et al. /55/ und DEUTSCH /11/ vor allen Dingen die Anzahl der Thrombozyten und von OHLER et al. /45/ auch die Aktivität des Faktors V und VIII im Verhältnis zu der der übrigen Faktoren genannt. Bei der primären Hyperfibrinolyse werden nämlich keine Thrombozyten verbraucht, und der Aktivitätsverlust der Faktoren V und VIII ist besonders stark, da diese nicht nur im Rahmen der reaktiv gesteigerten Gerinnung verbraucht, sondern auch direkt durch Plasmin angegriffen werden (PIPER /52/ und DEUTSCH /11/). Bei einer primären Hyperfibrinolyse werden die Faktoren II, VII, IX und X nicht verbraucht (FRIEDMAN /16/) bzw. II und X nur in geringem Maße (DEUTSCH /11/).

4.2.3 Literatur über Gerinnungsuntersuchungen an Operierten

Obwohl wir im untersuchten Krankengut keinen Fall klinisch manifester hämorrhagischer Diathese bzw. labortechnisch nachweisbarer starker Hypofibrinogenämie hatten, scheint es uns doch wichtig, die oben angeschnittene Problematik zu diskutieren. Sollten sich bei den in der Literatur beschriebenen Fällen im einzelnen die gleichen Veränderungen, nur in ausgeprägterer Form finden, wie wir sie bei unseren Operationen nachweisen konnten, so könnte das ein Hinweis dafür sein, wie unsere Untersuchungsergebnisse zu bewerten sind und welche Tendenz im allgemeinen bei Prostateoperationen zu verzeichnen ist.

a) Intravasculäre Gerinnung als Ursache der Blutungen (bei Carcinom)

FRICK /15/ beschreibt vier Fälle von akuter Hämorrhagie mit Hypofibrinogenämie bei metastasierendem Carcinom; ein Fall war ein Prostatacarcinom, bei dem auch eine Elektresektion durchgeführt wurde. Er fand eine Hypofibrinogenämie, Thrombozytopenie und erniedrigte Werte von Prothrombin, Faktor V und VIII. Genau diese Kombination von Veränderungen trete bei spontaner in-vitro-Gerinnung auf. Die Ursache sei daher wahrscheinlich eine intravasculäre Gerinnung, der aber vermutlich eine Fibrinolyse folge.

RAPAPORT /59/ berichtet von einem Patienten mit Prostatacarcinom, der eine Hypofibrinogenämie, verbunden einmal mit Blutungen und zum andern auch mit einer eindeutigen Hyperkoagulabilität hatte. Weiter waren ein Prothrombin- und geringer Proaccelerinmangel, aber kein Prokonvertinmangel, ebenso kein Mangel von Antihämophilem Globulin (AHG) zu sehen. Eine geringe Thrombozytopenie lag vor. Zeichen einer Fibrinolyse waren nicht zu sehen, die Thrombinzeit war verlängert. RAPAPORT ist der Ansicht, daß diese Konstellation von Werten dafür spreche, daß hier eine intravasculäre Gerinnung als auslösendes Moment vorgelegen habe, und daß thromboplastisches Material im strömenden Blut die Reaktionen verursacht habe.

Ähnlich beschreiben OHLER et al. /45/ zwei Fälle von hypofibrinogenämischer, hämorrhagischer Diathese bei Prostatacarcinom mit Hyperfibrinolyse. Bei seinen Patienten waren außerdem Fibrinogen, die Faktoren II, V und VII gering aktivitätsvermindert, entsprechend die Thromboplastinzeit verlängert; der Prothrombinverbrauch war stark erniedrigt. Im ersten Fall war die Rekalzifizierungszeit verlängert und die Thrombozyten gesunken. Eine Spontanlyse fand er bei beiden. Er hält ein Defibrinierungssyndrom (= Verbrauchskoagulopathie) mit reaktiver Fibrinolyse für die Ursache.

b) Fibrinolyse als Ursache der Blutungen

WENDT /65/ führt die Nachblutungen bei Prostatektomie auf eine Steigerung des zirkulierenden Blutfibrinolytins infolge Einschwemmung von Fibrinokinase aus dem Prostatagewebe, also auf eine generalisierte Fibrinolyse zurück. Er beschreibt bei acht Patienten mit Prostatektomie eine gesteigerte Fibrinolyse, einen erniedrigten Fibrinogenspiegel, aber keine Thrombozytopenie und nur unwesentliche Änderungen der Faktoren II, V, VII und VIII.

Andere Autoren wollen eine gesteigerte Fibrinolyse als Ursache der Nachblutungen u.a. klinisch beweisen, indem sie durch Gabe von Antifibrinolytika die Nachblutungen signifikant verringern /17, 34, 52, 56, 67/. So beschreibt LUDVIK /34/ einen Fall von generalisierter Fibrinolyse nach suprapubischer Prostatektomie, bei der er die Blutung durch epsilon-Aminokapronsäure (EACS) zum Stillstand bringen konnte. Während der Blutung waren die Prothrombinzeit verlängert und Faktor V erniedrigt, andere Faktoren wurden nicht bestimmt; eine starke Fibrinolyse und eine stark verkürzte Reaktionszeit im TEG lagen vor.

PIPER /52/ sieht den Grund verstärkter Nachblutungen bei Prostateoperationen - er bezieht sich größtenteils auf Elektresektionen - hauptsächlich in einer lokalen Fibrinolyse, die durch Plasminaktivatoren aus dem Wundbett und durch die Urokinase des Harns zustande komme. Er beobachtete außerdem eine wesentlich häufigere Spontanfibrinolyse in vitro bei Prostatakranke als

bei Vergleichspersonen schon vor der Operation und noch verstärkte Spontanfibrinolyse nach den operativen Eingriffen. Jedoch laufe in vivo im zirkulierenden Blut im Normalfall keine Fibrinogenolyse und auch keine Fibrinolyse ab. Auch PIPER konnte mit prophylaktischen Gaben von EACS die Nachblutungen wesentlich verringern, was er mit der lokal ablaufenden Fibrinolyse in Zusammenhang bringt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SCHMUTZLER und FÜRSTENBERG /57/, die bei zwei Dritteln aller Prostataoperierten eine kurzfristige fibrinolytische Aktivität im Plasma eine Stunde nach der Operation feststellten. Aber auch sie vertreten die Ansicht, daß der lokalen fibrinolytischen Reaktion an der Prostata im allgemeinen größere Bedeutung zukomme als den plasmatischen Aktivitäten, sofern deren Steigerung nicht ungewöhnlich hoch sei. Sie konnten gleichfalls die Nachblutungen reduzieren durch Gabe von EACS und durch EACS kombiniert mit Trasylol^(R), wobei dem Trasylol wahrscheinlich noch eine antithromboplastische Wirkung zu eigen sei, durch die Thromboembolien ebenfalls verringert werden.

NEEF et al. /42/ weisen ebenfalls darauf hin, daß Hyperfibrinolyse im strömenden Blut nach Prostatektomien selten sind. Sie fanden aber stets eine "fibrinolytische Reaktionslage" ohne die Symptomatik einer hämorrhagischen Diathese, welche durch eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit, durch Plasminogensturz und geringen Fibrinogenschwund gekennzeichnet sei. Diese fibrinolytische Reaktionslage im strömenden Venenblut führen sie eher auf eine Stressfolge als auf Einschwemmung von Gewebsaktivatoren zurück. Von 70 prostatektomierten Patienten beobachteten sie nur einen mit sehr starker Nachblutung und Hyperfibrinolyse und Fibrinogenverminderung im Venenblut. Der Frage, ob es sich dabei um eine primäre Hyperfibrinolyse oder um eine sekundäre im Rahmen eines Defibrinierungssyndroms handelte, gingen sie nicht nach. Letzteren Mechanismus halten sie grundsätzlich für möglich. Dabei sei die erste Phase eine durch Prostatathromboplastin hervorgerufene Hyperkoagulabilität mit intravasaler unerschwelliger Gerinnung (gekennzeichnet durch Hypo- oder Afibrinogenämie, Thrombozytopenie, Prothrombinverbrauch). Gewöhnlich

könne die Pathogenese der postoperativen Hämaturie nach Prostat-ektomie in einer lokalen Fibrinolyse des Wundschorfes im Prostata-talett durch den Gewebeaktivator der Prostatakapsel und Blasen-schleimhaut und durch die Urofibrinolysokinase gesehen werden. Auch NEEF gibt eine Reduzierung des postoperativen Blutverlustes nach Gabe von Antifibrinolytika um rund ein Drittel als Beweis an.

c) Verbrauchskoagulopathie als Ursache der Blutungen

Anderer Auffassung bezüglich der Pathogenese der Nachblutungen sind SKIPETROV und SELEZNEV /61/, LENNERT /33/ und FRIEDMAN /16/. SKIPETROV und SELEZNEV sind aufgrund ihrer Versuche mit Prosta-taextrakt der Meinung, dessen isolierter fibrinolytischer Effekt reiche für eine pathologische Fibrinolyse nicht aus, die Hämosta-sestörung beruhe auf einer Kombination von thromboplastischen und fibrinolytischen Eigenschaften des Prostatagewebes.

LENNERT /33/ erklärt die Blutungen folgendermaßen: Durch den operativen Eingriff gelangen sowohl zelluläre Fibrinolyseakti-vatoren als auch thromboplastischer Gewebssaft ins Blut. Letz-terer bewirke eine intravasale Mikrogerinnung und somit vermehr-ten Verbrauch von Thrombozyten und Fibrinogen sowie Faktor II, V, VIII und X. Dieses Defibrinierungssyndrom oder Verbrauchsko-aagulopathie habe sekundär eine Fibrinolyse zur Folge. Eine der neueren Veröffentlichungen über dieses Thema stammt von FRIED-MAN /16/. Er behauptet, daß sogar in früher beschriebenen Fällen von Prostatacarzinom generalisierte intravasale Gerinnung und nicht primäre Fibrinolyse der pathogenetische Mechanismus der Blutungen gewesen sei. Dafür führt er die klinische und patho-logische (Autopsie) Demonstration von Mikrothromben an multiplen Stellen an, gleichfalls die Thrombozytopenie und das Fehlen von fibrinolytischen Aktivatoren im strömenden Blut. Seine eigenen Untersuchungen umfassen 7 Fälle mit schwerer postoperativer Hämaturie und anderen hämorrhagischen Symptomen, die nach trans-urethraler Resektion eines benignen Adenoms auftraten. Er fand dabei eine verminderte Thrombozytenzahl, verringerte Prothrom-binaktivität (Einphasenmethode nach QUICK) und erniedrigte Kon-zentration der Faktoren II, V, VII, VIII, IX und X, besonders des Faktors V. Plasminogen- und Fibrinogengehalt waren ebenfalls

herabgesetzt. Fibrinogenspaltprodukte waren vermehrt, aber keine Anzeichen einer generalisierten Fibrinolyse vorhanden. Da eine Fibrinolyse weder eine Reduktion der Faktoren II, VII, IX und X noch eine Thrombozytopenie verursachen könne, sei also eine primäre intravasale Gerinnung für das Syndrom verantwortlich zu machen.

4.2.4 Deutung der eigenen Ergebnisse

Wenn wir unsere eigenen Ergebnisse betrachten, so muß man als erstes sagen, daß wir auch ohne prophylaktische Gaben von Antikoagulantien oder Antifibrinolytika bei 29 Operierten keinen Fall mit besonders starker Nachblutung oder einer anderen Blutgerinnungsstörung hatten; diese scheinen also nicht so häufig zu sein. Demzufolge sind die ausgeprägten Formen einer Verbrauchs-koagulopathie oder einer Hyperfibrinolyse bei unseren Patienten auch nicht zu erwarten. Dazu paßt, daß der Fibrinogenspiegel nicht stärker als bei den Kontrolloperationen gesunken ist. Wir können also nur darüber eine Aussage machen, welche Veränderungen bei komplikationslosem Verlauf während und kurz nach den Prostataoperationen am Gerinnungssystem gefunden werden.

Zweitens kann man feststellen, daß sich (außer bei der Rekalzifizierungszeit und der PTT) keine wesentlichen Unterschiede im Verhalten des Gerinnungssystems zwischen der transvesikalen Prostatektomie und der transurethralen Elektroresektion ergaben. Bei beiden Operationsmethoden ist am eindrucksvollsten die verkürzte Gesamtgerinnung im TEG, die bei den Prostataoperationen signifikant oder wenigstens annähernd signifikant stärker ist als bei den Kontrolloperationen. Es hat also durch die Operation eine Aktivierung des gesamten Gerinnungspotentials stattgefunden, die einmal wie bei jeder Operation durch das Trauma bedingt ist, zum anderen durch eine zusätzliche Einschwemmung von thromboplastischem Material aus der Prostata in die Blutbahn erklärt werden muß. Dabei kann man im Analogieschluß zur sauren und spezifischen Prostataphosphatase annehmen, daß bei beiden Operationen in gleichem Umfang mit einer Einschwemmung von Aktivatoren in die Blutbahn zu rechnen ist.

Daß die Thrombozytenwerte niedriger sind als bei den Vergleichsoperationen, zeigt, daß mehr Thrombozyten gebraucht worden sind. Da Thrombozyten sowohl bei der Blutstillung als auch bei intravasaler Gerinnung verbraucht werden, könnte dies entweder auf eine latente Mikrogerinnung oder auf eine verstärkte Blutstillung zurückgeführt werden. Für letzteres spricht, daß andere Anzeichen einer intravasal abgelaufenen Gerinnung fehlen, und daß bei den Prostataoperationen die Blutstillung, die das Gerinnungssystem zu leisten hat, tatsächlich größer ist als bei den Vergleichsoperationen, da die chirurgische Blutstillung weniger exakt möglich ist.

Der geringe Aktivitätsabfall der Faktoren II, V und VII (dem entspricht die Verlängerung der Thromboplastinzeit nach QUICK) kann entweder durch einen erhöhten Bedarf bei der Blutstillung oder - wie bei den Kontrolloperationen in Erwägung gezogen - durch Einfluß der während der Operation gegebenen Blutersatzmittel im Sinne einer Verdünnung erklärt werden. Das durchschnittliche präoperative Blutvolumen lag bei rund 4700 ml /18/, während der Operation wurden im Mittel 700 ml (TVEP) bzw. 475 ml (TURP) Haemaccel infundiert. Wie groß die Einschwemmung von Spülflüssigkeit bei der Elektroresektion ist, konnten wir nicht genau bestimmen. Sie beträgt jedoch nach neueren Untersuchungen an dem gleichen Patientengut für unsere Verhältnisse etwa die Hälfte des Blutverlustes, der im Durchschnitt bei 240 ml lag /40/. Da der Aktivitätsabfall der Faktoren II, V, VII und VIII nur gering war, könnte man ihn so durchaus erklären. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei dem Patienten H. (TURP), bei dem wegen eines großen Blutverlustes (ca. 800 ml) intra operationem 2200 ml Flüssigkeit (1000 ml 5 %ige Laevulose, 1000 ml Haemaccel und 200 ml Osmofundin^(R)) gegeben wurden, der Abfall der Faktoren II, V und VII auffallend viel stärker war als bei allen anderen Patienten. Verlängerung der Zeit bis zum Gerinnungseintritt bei

Faktor II	von 33,5 auf 39,0 sec,
Faktor V	von 38,5 auf 47,5 sec,
Faktor VII	von 23,5 auf 28,0 sec.

Nach drei Stunden war dieser Abfall teilweise wieder ausgeglichen. Auch hier zeigte die Thrombelastographie eine aktivierte

Gesamtgerinnung: Verkürzung von
 r von 90 auf 75 % und
 r+k von 80 auf 65 %.

Verminderte Einzelfaktoren und erhöhte Gesamtgerinnung schließen sich also gegenseitig nicht aus. Wenn der Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren nur auf einen physiologischen Verbrauch bei der Blutstillung zurückzuführen ist, bleibt unklar, warum ebenso wie bei den Thrombozyten der Verlust bei den Prostataoperationen nicht größer ist als bei den Kontrolloperationen. Wie man den Thrombozytenabfall und den Aktivitätsverlust der Einzelfaktoren auch deutet, auf keinen Fall sind sie so erheblich, daß man schon von einer Verbrauchskoagulopathie sprechen könnte.

Über eine eventuell abgelaufene Hyperfibrinolyse können wir keine direkten Angaben machen, da wir keine spezifischen Fibrinolysebestimmungen durchgeführt haben. Gegen eine überschießende Fibrinolyse spricht die klinische Beobachtung, daß bei allen unseren Patienten keine wesentlichen Nachblutungen auftraten. Auch ist aufgrund der nur geringfügig verlängerten Thrombinzeit und des gering erniedrigten Fibrinogenspiegels eine generalisierte Fibrinolyse so gut wie ausgeschlossen. Jedoch läßt die verlängerte Thrombinzeit u.U. an eine leichte Fibrinolyse als Gegenregulation zu der Hyperkoagulabilität denken. Wenn eine - wenn auch nur leichte - Fibrinolyse das vorherrschende Ereignis wäre, müßten dabei die Faktoren V und VIII stärker vermindert sein als die übrigen, weil Plasmin auch diese Faktoren angreift. Das ist nicht der Fall. Auch die Tatsache, daß die Thrombozyten erniedrigt sind, spricht gegen eine generalisierte Fibrinolyse. Eine lokale Fibrinolyse ist jedoch nicht sicher auszuschließen. Der Fibrinolyseaktivator Urokinase dürfte dabei nur eine unwesentliche Rolle spielen, da der Urin sofort aus der Blase abgeleitet wird und praktisch nicht mit dem Wundbett in Berührung kommt.

Zusammenfassend läßt sich bei den Prostataoperationen eine erhöhte Gesamtgerinnung bei geringer Abnahme der Thrombozyten und der Einzelfaktoren außer Faktor IX feststellen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kontrolloperationen und den Prostataoperationen sind im wesentlichen nur bei der Gesamtgerinnung

auffallend, was durch die Thromboplastineinschwemmung zu erklären ist. Außerdem ist der Thrombozytenabfall bei den Prostataoperationen stärker als bei den Kontrollen. Hinweise für eine generalisierte Fibrinolyse (ebenso wie für eine manifeste Verbrauchs-koagulopathie) haben wir nicht gefunden. Diese Ergebnisse lassen - um das Problem primär gesteigerte Fibrinolyse oder primär gesteigerte Gerinnung aufzugreifen - am ehesten von einer hyperkoagulabilen Reaktionslage sprechen, was die Tendenz zum pathologischen Ausgleiten in diese Richtung wahrscheinlicher macht als die Tendenz zur primären Hyperfibrinolyse.

4.2.5 Konsequenzen für die Therapie

Als therapeutische Konsequenz ergibt sich, daß die generelle Verabreichung von Antifibrinolytica zur Prophylaxe neu überdacht werden sollte. Zwar haben viele Untersucher /17, 34, 52, 56, 67/ gezeigt, daß die Nachblutungen nach Prostataoperationen durch Antifibrinolytica, welche sie nicht nur lokal gaben, verringert werden können. Jedoch ist u.E. bei der wegen des hohen Alters der Patienten ohnehin schon hohen Thrombose rate /68/ (7 % diagnostizierte Thrombosen, davon 5,44 % Thromboembolien bei TVEP in unserer Klinik von 1960 bis 1966 /12/) und der bestehenden hyperkoagulabilen Reaktionslage eine physiologische Fibrinolyse-neigung als Gegenregulation zur verstärkten Gerinnungsneigung notwendig und kann nicht ohne Gefahren für den Gesamtorganismus unterbunden werden. Es muß hier noch einmal betont werden, daß gewöhnlich primär eine verstärkte Gerinnungsneigung und nicht eine verstärkte Fibrinolyse im Gesamtblut vorliegt, so daß eine evtl. auch gesteigerte Fibrinolyse nur als physiologischer Ausgleich anzusehen ist. NEEF /41/, NICOL /44/ und KAUFMANN und SIEFKER /30/ weisen aufgrund ihrer Beobachtungen ausdrücklich auf die Gefahren von Thromboembolien bei Antifibrinolytica-Therapie hin.

KOLLER /32/, OSWALD et al. /48/, ANDERSSON /1/ und KAUFMANN und SIEFKER /29/ empfehlen aus diesem Grunde, gleichzeitig Antifibrinolytica und Antikoagulantien zu verabreichen. Doch ist dadurch die Möglichkeit der Nachblutungen genauso gegeben; das

Gleichgewicht zwischen Fibrinolyse und Gerinnung scheint nur auf ein höheres Niveau gehoben und zudem unübersichtlicher geworden zu sein und ist somit therapeutisch schwerer zu handhaben.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Untersuchung von FORNOFF /14/ über Therapieerfolge mit Antifibrinolytica bei Prostatektomien. In den Jahren 1967 und 1968 wurden an 26 % der operierten Patienten derselben Klinik in therapeutischen Dosen Antifibrinolytica verabreicht; es zeigte sich jedoch kein Rückgang der Nachblutungen. Allerdings waren in den Jahren vorher bereits andere Blutungsursachen ausgeschaltet worden. So wurde zuerst die Infusionsmenge von Periston^(R) und Macrodex^(R) reduziert, wodurch die Nachblutungen signifikant abnahmen. Dazu wurden ab Juni 1965 vor fast jeder Operation thrombelastographische Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt, so daß bereits vor dem Eingriff bestehende Gerinnungsstörungen rechtzeitig behandelt werden konnten. Ab 1967 wurde fast nur noch Hämaccel als Plasmaexpander verwendet, wodurch bei gleichbleibender Infusionsmenge die Anzahl der präoperativ verlängerten Gerinnungswerte deutlich zurückging.

Aus diesen Überlegungen und Beobachtungen möchten wir den Schluß ziehen, daß man bei Prostataoperationen nicht generell Antifibrinolytica applizieren sollte. Es ist aber empfehlenswert, vor jedem Eingriff Gerinnungsuntersuchungen (am besten eignet sich hier das TEG) durchzuführen, um vorher bestehende Störungen sofort auszugleichen. Wenn dann wirklich starke Nachblutungen auftreten, sollte man zuerst prüfen, ob es sich um Hyperfibrinolyseblutungen oder um Blutungen bei Verbrauchskoagulopathie handelt, und danach entsprechend behandeln.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der spezifische Einfluß der transvesikalen Prostatektomie und der transurethralen Elektroresektion der Prostata gegenüber Kontrolloperationen auf die Blutgerinnung wurde an insgesamt 37 Patienten untersucht. Neben allgemeinen Untersuchungen (Hämoglobin, Hämatokrit, Blutzucker, Serum-Natrium, saure Serumphosphatase und spezifische Prostataphosphatase) wurden folgende Gerinnungsbestimmungen durchgeführt: Thrombelastogramm, Thrombozytenzahl, Rekalkifizierungszeit, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogenbestimmung und Bestimmung der Faktoren II, V, VII, VIII und IX.

Durch den Eingriff wurden bei den drei Operationsgruppen vor allen Dingen die Gesamtgerinnung aktiviert, die Thrombozyten vermindert und die Einzelfaktoren verringert. Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Prostata-Operationsgruppen zeigten sich nicht.

Deutliche Unterschiede zwischen den Prostataoperationen und dem Kontrollkollektiv bestanden dagegen hinsichtlich der Gesamtgerinnungsaktivität und der Anzahl der Thrombozyten, so daß tatsächlich mit einer gerinnungsaktiven Wirkung des eingeschwemmten Prostatagewebssaftes zu rechnen ist.

Diskutiert wurde die Frage, ob es sich bei der vorliegenden Konstellation von Gerinnungswerten, die jedoch in keinem Fall einen extrem erniedrigten Fibrinogenspiegel ergaben und demnach auch keine starke Nachblutung zur Folge hatten, eher um eine Hyperfibrinolyse oder um eine Hyperkoagulabilität handelt. Da die Thrombozytenzahl auch erniedrigt war und die Aktivität der Faktoren V und VIII nicht geringer war als die der anderen, kamen wir zu dem Schluß, daß eine Hyperkoagulabilität und nicht eine primär gesteigerte Fibrinolyse vorliegt. Dies legt nahe, daß auch die pathologischen Entgleisungen des Gerinnungssystems mit schweren Nachblutungen nach Prostataoperationen eher auf eine Verbrauchskoagulopathie als auf eine extreme Hyperfibrinolyse zurückzuführen sind.

Als therapeutische Konsequenz ergibt sich, daß keine generelle Antifibrinolytikaprophylaxe durchgeführt werden und daß die Behandlung der Nachblutungen nach vorherigen Gerinnungsuntersuchungen individuell auf den Einzelfall abgestimmt werden sollte.

LITERATURVERZEICHNIS

- /1/ Andersson, L.
Gleichzeitige Antikoagulantien - und antifibrinolytische
Therapie nach Prostatektomie
Europ. Gesellschaft für Haematologie,
Lissabon, August 1963
- /2/ Andersson, L.
Fibrinolytic states in prostatic disease and their treat-
ment with ϵ -aminocaproic acid.
Acta Chir. Scand. 126 (Sept. 63), 251-265
- /3/ Bach, G., Schulz, F.H., Kothe, W., Evers, G., Feldmann, H.
Das Verhalten des Fibrinogens nach Operationen
Deutsch. Gesundh. 23 (68), 2454-8
- /4/ Bartels, H.
Blut, in:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie,
ed. W.D. Keidel, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- /5/ Benzer, H., Blümel, G., Piza, F.
Experimentelle Untersuchungen zur Thrombose und Blutung bei
Prostatektomien mit gleichzeitigem Beitrag zur Pathogenese
der 'Thromboembolie'
Wien. Klin.Wschr. 74,2 (62), 601-3
- /6/ Bergentz, S.E.
Effects of injury on the coagulation factors
Studies on the genesis of posttraumatic fat embolism
Act. Chir. Scand. Suppl. 282 (1961)
- /7/ Bichler, K.H., Naber, K., Müller, K., Sommerkamp, H., Porz-
sold, F., Jöhrens, U.
Vergleichende biochemische Untersuchungen bei der transure-
thralen und transvesikalen Prostatektomie
II. Verhalten von Plasmahämoglobin und Haptoglobin, Eiweiß-
und Feststoffwechsel, Phosphatasen
Bruns Beitr.Klin.Chir. 219 (72) 444-9
- /8/ Biggs, R., MacFarlane, R.G.
Human Blood Coagulation and its Disorders
Blackwell, Oxford 1953
- /9/ Bischoff, W.
Blutvolumen und Gerinnung - ihre Veränderungen nach Infusion
kolloidaler Volumenersatzmittel bei normovolämischen Patien-
ten über 50 Jahre
Inaugural-Dissertation, Marburg/Lahn 1971
- /10/ Clauss, A.
Fibrinogenbestimmung
Acta haemat. 17 (57), 237

- /11/ Deutsch, E.
Hämorrhagische Diathesen, in:
Lehrbuch der Inneren Medizin
ed. R. Gross, D. Jahn, P. Schölmerich
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York² 1970
- /12/ Düsing, R.
Die postoperative Thrombemboliehäufigkeit an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn in den Jahren 1960 - 66 sowie deren Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren
Inaugural-Dissertation, Marburg/Lahn 1972
- /13/ Eichler, J., Stephan, G.
Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren nach Plasmaexpandern
Vortrag auf der Tagung der Schweiz., Österr. und Deutschen Anaesthesiengesellschaften u. d. Vereinigung Europ. Anaesthes. am 12. - 14.9.1963 in Freiburg/Breisgau
- /14/ Fornoff, W.
Untersuchungen zur Verminderung der Nachblutungen nach Prostatektomien
Inaugural-Dissertation, Marburg 1970
- /15/ Frich, P.G.
Acute Hemorrhagic Syndrome with Hypofibrinogenemia in Metastatic Cancer
Acta haemat. (Basel) 16 (56), 11
- /16/ Friedman
Disseminated Intravascular Coagulation After Transurethral Prostatic Resection
JAMA 210, Nr. 2 (69), 338-9
- /17/ Gebauer, D.
Fibrinolysehemmende Therapie bei Prostatektomie
Bremer Ärzteblatt H. 5 (68), 13-14
- /18/ Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy, Basel 1968
- /19/ Documenta Geigy
series chirurgica, Heft 3 (58), 10 - 12
- /20/ Goldstein, A.E., Golden, M.R., Silberstein, K.E.
Postoperative blood loss in prostatectomy
J. Urol. 71 (54), 63
- /21/ Ham, J.M., Slack, W.W.
Platelet adhesiveness after operation
Brit. J. Surg. 54 (May 67), 385-9
- /22/ Harris, S.H.
Suprapubic prostatectomy with closure
Brit. J. Urol. 1 (29), 285
- /23/ Hartert, H.
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren
Klin. Wschr. 26 (48), 577

- /24/ Hartert, H.
Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Gerinnungsvorgangs.
Z. ges. exp. Med. 117 (51), 189
- /25/ Haupt, H., Beseke, M., Zimmermann v., H.
Untersuchungsgang zur Differenzierung von Blutungsübeln der Neugeburtsperiode
Klin. Wschr. 37 (59), 220-7
- /26/ Hoffman-La-Roche
Einführung die die Methodik der Blutgerinnungsbestimmungen.
Grenzach 1970
- /27/ Hryntschak, T.
Suprapubic transvesical prostatectomy with primary closure of the bladder
J. Int. Coll. Surg., 15 (51), 366
- /28/ Hummel, Th., Müller, K.H., Schrickel, E.
Verhalten von Blutvolumen und Gerinnungsfaktoren vor und nach Gabe von Plasmasubstituten bei über 50-jährigen Patienten.
Prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung 2 (69), 92
- /29/ Kaufmann, J., Siefker, K.
Medikamentöse Senkung postoperativer Blutungen nach Prostatektomien
Urologe 8 (69), 57-59
- /30/ Kaufmann, J., Siefker, K.
Zur intra- und postoperativen Blutstillung nach Prostatektomie
P. Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie 214 (67), 358-68
- /31/ Klosterhalfen, H.
Nachblutungen in der Urologie
Lang. Arch. Klin. Chir. 316 (66), 72-8
- /32/ Koller, F.
Gerinnungsstörungen als Ursache postoperativer Blutungen
Langenb. Arch. klin. Chir. 316 (66), 40-50
- /33/ Lennert, K.A.
Nachblutungen in der Prostatachirurgie
Bruns Beitr. Klin. Chir. 215 (Nov. 67), 313-20
- /34/ Ludvik, W., Pecherstorfer, M.
Generalisierte Fibrinolyse nach suprapubischer Prostatektomie
Wien. med. Wschr. 116 (66), 521
- /35/ Ludvik, W., Pecherstorfer, M.
Beeinflussung der Blutung nach suprapubischer Prostatektomie durch EACS
Wien. klin. Wschr. 79 (67), 384-9

- /36/ Müller, K.H., Busse, J., Oehmig, H.
Trägt die Holathan(R)-Narkose zur Entstehung postoperativer Thromboembolien bei?
Langenb. Arch. klin. Chir. 303 (63), 170-5
- /37/ Müller, K., Blencke, B., Oehmig, H.
Zur Frage des Zusammenhanges von Narkose und postoperativer Thrombose unter besonderer Berücksichtigung der Thiopental-Narkose.
Arzneimittelforschung 13 (63), 639-42
Aulendorf/Württ.
- /38/ Müller, K., Scholz, H.J., Barthel, R.
Blutgerinnungsveränderungen durch wiederholte Infusion von Plasmasubstituten
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (69), 1095-1100
- /39/ Müller, K.H.
Blutgerinnung und ihre Störungen, in:
Kurzes Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie,
ed. Schwaiger, M., Rodeck, G., Staib, I.
Thieme Verlag, Stuttgart 1969, S. 311
- /40/ Naber, K., Kuni, H., Sommerkamp, H., Bichler, K.H.
Der quantitative Verlauf der Einschwemmung von Spülflüssigkeit bei der transurethralen Prostataresektion (TUR) und seine klinische Bedeutung.
Urol. 10, H.6 (71), 261-5
- /41/ Neef, H., Preusser, K.P.
Die EACA-Prophylaxe bei Prostatektomien
Chirurg. 38,2 (67), 69-72
- /42/ Neef, H., Preusser, K.P., Anger, G., Richter, M.
Gerinnungsphysiologische Grundlagen der antifibrinolytischen Behandlung bei Prostatektomien
Zbl. Chir. 92 (67), 486-90
- /43/ Nesbit, R.M.
Transurethral Prostatic Resection, in:
M.F. Campbell u. J.H. Harrison, Urology,
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1970, S. 2479
- /44/ Nicol, M.C., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., Sherry, F.
The use of epsilon aminocaproic acid, a potent inhibitor of fibrinolytic activity in the management of post-operative hematuria
J. urol. 86 (61), 829
- /45/ Ohler, W.G.A., Fischer, J., Enders, W., Kikillus, B.
Hypofibrinogenämische hämorrhagische Diathese bei Prostatakarzinom
Dtsch. Med. Wschr. 91 (66), 119
- /46/ Olow, B.
Postoperative changes in the coagulation factors and the fibrinolytic system
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16 (64), Suppl. 78, 30-3

- /47/ Ostle, B.
Statistics in Research
Iowa, USA (1966), 121-2
- /48/ Oswald, K., Mörl, F.K., Matis, P.
Postoperative Blutstillung durch EACS unter vorsorglicher
Gerinnungshemmung
Med. Welt 17 (66), 816-8
- /49/ Owren, P.A., Aas, K.
The Control of Dicumarol Therapy and the Quantitativ Deter-
mination of Prothrombin and Proconvertin
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3 (51), 201-8
- /50/ Perkins, H.A.
Postoperative Coagulation Defects
Anesthesiology 27 (66), 456-64
- /51/ Pfeifer, G.
Beeinflussung der Plättchenfunktion und plasmatischen Ger-
innungsfaktoren nach Schnellinfusion kolloidaler Volumen-
ersatzstoffe
Vortrag in Sympos. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatine-
basis, Bern 1967
Bibl. Haematol. (Basel)
- /52/ Piper, W., Buchberger, H.G., Simon, S., Krüger, J.
Fibrinolyse und antifibrinolytische Therapie bei urologi-
schen Operationen
Med. Welt 8 (65), 385-96
- /53/ Rapaport, S.I., Chapman, C.G.
Coexistent Hypercoagulability and Acute Hypofibrinogenemia
in a Patient with Prostatic Carcinoma
Amer. J. Med. 27 (59), 144-53
- /54/ Runge, H., Hartert, I.
Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blut-
gerinnung in Thrombelastographen nach gynäkologischen Ope-
rationen
Klin. Wschr. 31 (53), 32
- /55/ Schimpf, K., Kommerell, B., Barth, P., Lenhard, J.
Hämorrhagische Diathesen, in:
Innere Medizin, Bd. II
ed. G. Schettler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969, S. 56
- /56/ Schmutzler, R.
Antifibrinolytika, in:
Blutstillung: VIII. Hamburger Symposion über Blutgerinnung,
ed. Zukschwerdt, L., und H.A. Thies
Schattauer Verlag, Stuttgart 1966, S. 157-66
- /57/ Schmutzler, R., Fürstenberg, H.
Fibrinolyse und Blutverlust nach Prostata-Operationen und
deren Beeinflußbarkeit durch Antifibrinolytika
Dtsch. Med. Wschr. 91 (66), 297

- /58/ Schnitger, H., Gross, R.
Über ein Universalgerät zur automatischen Registrierung von Gerinnungszeiten
Klin. Wschr. 32 (54) S. 1011-1012
- /59/ Schulz, W., Müller, K., Kromat, E.-M.
Blutgerinnungsveränderungen bei Frakturen
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 218,2 (70), 136-44
- /60/ Schwick, H.G., Störiko, K.
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen
Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik
Behring-Werke AG, Marburg 1966
- /61/ Skipetrov, V.P., Seleznev, Yu.N.
Blood coagulation and fibrinolytic properties of the prostatic tissue
Urol. i. Nefrol. 32 (67), 32-8
- /62/ Sommerkamp, H., Bichler, K.H., Naber, K., Müller, K., Jöhrens, H., Porszolt, F.
Vergleichende biochemische Untersuchungen bei der trans-urethralen und transvesikalen Prostatektomie
I. Blutverlust, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt
Brun's Beitr. z. klin. Chir. 291,1 (71), 33-9
- /63/ Trobisch, H.
Der kleine Gerinnungsstatus
Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik
Behring-Werke AG, Marburg 1969
- /64/ Ugokasi, G., Mentus, M., Balock, E.
Zur Frage der Thrombembolien im Anschluß an Prostatektomien
Z. Urol. 61 (68), 263-7
- /65/ Wendt, H., Perlick, E., Seyffarth, G.H.
Zur Blutung und Nachblutung bei der Prostatektomie
Langenb. Arch. u. Deutsch. Z. Chir. 286 (57), 322-9
- /66/ Wille, P.
Operation und Blutgerinnung
Joh. Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig (1964)
- /67/ Wölfer, E., Mikalecz, K., Karatson, A., Nagy, J.
Durch Fibrinolyse bedingte Operationskomplikationen und ihre Behandlung im Anschluß an Prostataoperationen
Ztschr. Urologie 60 (67), 853-7
- /68/ Zimmermann, L., Miller, D., Marshall, A.
Pulmonary embolism. Its incidence, significance and relation to antacid venous disease
Surg. etc 88 (49), 373-88

LEBENS LAUF

Am 20. Juli 1946 wurde ich als Tochter des Dr. Otto Jöhrens und seiner Ehefrau Amalie geb. Hoevel in Wetzlar/Lahn geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium und legte 1966 die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester desselben Jahres in Marburg, wo ich am 30. September 1968 das Physikum bestand. Bis auf ein Semester in Kiel erhielt ich meine klinische Ausbildung ebenfalls in Marburg und legte am 18. Januar 1972 das Staatsexamen ab.

Von Februar bis April 1972 war ich als Medizinalassistentin im Institut für Gerinnungsphysiologie und Bluttransfusionswesen bei Prof. Müller tätig, von Juni bis August dieses Jahres in Essen in der Kinderklinik des Klinikums bei Prof. Küster und von Oktober 1972 bis Januar 1973 in Aachen in der Abteilung Innere Medizin II der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule bei Prof. Heintz. Seit Februar d.J. absolviere ich meine Zeit als Medizinalassistentin in der Chirurgie ebenfalls an der RWTH Aachen bei Prof. Klostermeyer.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. H. Müller, möchte ich herzlich danken für alle Anregungen, die er mir zu dem Thema gegeben hat, ebenso für die Überlassung des Arbeitsplatzes und dafür, daß er jederzeit seinen Rat und seine Zeit zur Verfügung gestellt hat.

Herrn Dr. med. K. Naber danke ich sehr für die Unterstützung bei den Versuchen und die Anregungen für die schriftliche Verfassung der Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank den Medizinisch-Technischen Assistentinnen Frau Liese und Frau Seihke die mir beim Erlernen und Einarbeiten in die gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden wertvolle Hilfe geleistet haben.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg/Lahn:

Arndt, Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dölle, Eissner, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Goebell, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hamm, Harde-
wig, Havemann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Jahn-
ke, Junglass, Kaffarnik, Karlson, Knauff, Köhler, Koch, Köpf,
Korb, Koranskv, Kreutz, Kunz, Lehmann-Grube, Linneweh, Mahr,
Mann, Martini, Massarath, Mattes, du Mesnil de Rochement,
K.H. Müller, Neurath, Pelzl, Petrv, Pots, Reim, Riecken, Ro-
deck, Rohen, Rupec, Schiff, Schlever, Schmid, Schmitz-Moor-
mann, F. Seidel, W. Seidel, Siegert, Siess, Sommerkamp, Spie-
gelberg, von Stosch, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt,
Voss, Walcher, Wendt, Willenbockel, Zilliken;

in Kiel:

Bernsmeier, Blümcke, Huber, Lennert, Löhr, Lüllmann.

